

**KEJADIAN NEUROPATI OTONOM  
KARDIOVASKULER PADA  
PENDERITA SIROSIS HATI  
DI RSUP DR. KARIADI SEMARANG**



**TESIS**

**KARYA AKHIR DALAM PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU PENYAKIT DALAM**

Oleh :

**AGUS SUNARYO**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

1999

**Lembar Pembacaan / Koreksi**  
**Laporan Penelitian Karya Akhir**

**KEJADIAN NEUROPATI OTONOM KARDIOVASKULER**  
**PADA PENDERITA SIROSIS HATI DI RS UP Dr KARIADI SEMARANG**

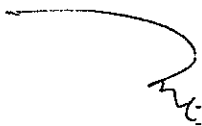
Oleh : Agus Sunaryo

Disusun Dalam Rangka  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Semarang

Telah dibacakan pada tanggal 25 Mei 1999 dan telah dikoreksi.

Mengetahui :

Koordinator Penelitian PPDS I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro Semarang.



Dr. Soemanto PM, SpPD - KGEH


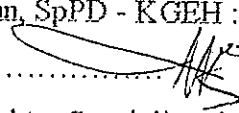

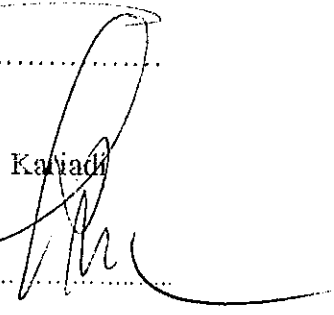
**Lembar Pengesahan  
Laporan Penelitian  
Karya Akhir**

**KEJADIAN NEUROPATI OTONOM KARDIOVASKULER  
PADA PENDERITA SIROSIS HATI DI RS UP Dr KARIADI SEMARANG**

Oleh : Agus Sunaryo

Disusun Dalam Rangka  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Semarang

Disetujui oleh :

- I. Pembimbing / Konsultan : Dr. Hirlan, SpPD - KGEH : 
- II. Konsultan : Dr. Sugiri, SpPD, SpJP 
- III. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang  
DR. Dr. Darmono, SpPD - KE : 
- IV. Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi  
Semarang.  
Dr. Prijanto Poerjoto, SpPD - KKV : 

## KEJADIAN NEUROPATI OTONOM KARDIOVASKULER PADA PENDERITA SIROSIS HATI DI RSUP Dr. KARIADI

Dr. R. Agus Sunaryo

( Pembimbing : Dr. Hirlan, SpPD-KGEH, Dr. Sugiri, SpPD, SpJP )

### Abstrak :

#### Latar Belakang

Sistem saraf otonom erat hubungannya dengan integrasi proses vital tubuh. Adanya neuropati otonom kardiovaskuler dalam bentuk ekstrim mengakibatkan suatu disabilitas yang manifes seperti hipotensi ortostatik, resting takikardi, intoleransi terhadap latihan serta meningkatnya angka mortalitas yang diduga karena respons otonom kardiovaskuler yang tidak adekuat akibat stress berat seperti sepsis, operasi, perdarahan. Penderita dengan neuropati otonom kardiovaskuler mempunyai resiko kematian mendadak yang meningkat. Neuropati otonom erat hubungannya dengan penyakit hati kronis dan mengakibatkan terjadinya gangguan hemodinamik dan sirkulasi. Kejadian neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati di Indonesia sampai kini belum pernah diteliti. Untuk mengetahui hal tersebut dilakukan penelitian di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada penderita sirosis hati dalam kurun waktu Januari 1999 sampai Maret 1999.

#### Metodologi

Rancangan penelitian ini adalah deskriptif analisis dengan pendekatan cross sectional terhadap penderita sirosis hati.

#### Hasil Penelitian

Telah dilakukan penelitian terhadap 39 penderita sirosis hati terdiri dari 25 penderita laki-laki dan 14 perempuan. Berdasarkan kriteria Child-Pugh didapatkan kelas A sebanyak 16 penderita (41%), Kelas B 15 penderita (38,5%) dan kelas C 8 penderita (20,5%). Pada penderita sirosis hati didapatkan : kejadian NOK ( Neuropati Otonom Kardiovaskuler ) dini 28,2%, NOK definit 38,5%. Pada penerapan pada kriteria Child-Pugh didapatkan hasil: pada Kelas A kejadian NOK dini 25%, NOK definit 25%. Pada Kelas B kejadian NOK dini 33,3% dan NOK definit 40%. Pada Kelas C kejadian NOK dini 25%, NOK definit 62,5%, menurut uji  $\chi^2$  menunjukkan adanya hubungan beratnya sirosis hati dan beratnya NOK ( $p=0,024$ ). Terdapat kecenderungan kejadian NOK sejalan dengan bertambahnya usia penderita dan menurut uji  $\chi^2$  menunjukkan adanya hubungan secara statistik bermakna antara kejadian NOK dini – definit dan usia penderita ( $p=0,031$ ). Terdapat kecenderungan peningkatan kejadian NOK sejalan dengan penurunan kadar albumin dan menurut uji  $\chi^2$  menunjukkan adanya hubungan statistik bermakna antara kejadian NOK dini – definit dan kadar albumin ( $p=0,044$ ).

#### Kesimpulan :

Kejadian NOK pada sirosis hati di RSUP Dr. Kariadi didapatkan cukup tinggi. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan proporsional untuk mendapatkan hasil yang dapat menggambarkan kondisi populasinya. Perlu diperhatikan terutama pada penderita sirosis hati dengan rencana pembedahan/stress anestesi/infeksi/stress berat lainnya mengingat NOK merupakan salah satu penyebab meningkatnya angka kematian pada penderita sirosis hati. Secara statistik terdapat kecenderungan kejadian NOK sejalan dengan bertambahnya usia penderita yang bermakna, terdapat kecenderungan peningkatan kejadian NOK sejalan dengan penurunan kadar albumin, dan secara statistik dijumpai adanya hubungan antara beratnya derajat sirosis hati dan beratnya NOK.

## KATA PENGANTAR

Laporan penelitian ini merupakan karya tulis akhir dalam menjalani program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

Penulis telah mengambil masalah Neuropati Otonom Kardiovaskuler pada Sirosis Hati karena belum adanya data kejadian Neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati di Indonesia dan banyak kematian yang terjadi pada penderita sirosis hati erat hubungannya dengan tidak adekuatnya respons kardiovaskuler pada penderita penyakit hati/sirosis hati dengan Neuropati otonom kardiovaskuler.

Kematian yang tak terduga (sudden death) pada penderita Diabetes melitus akibat Neuropati otonom kardiovaskuler, bisa pula terjadi pada penderita dengan gangguan fungsi otonom kardiovaskuler/Neuropati otonom kardiovaskuler akibat penyakit lain, dalam hal ini sirosis hati, apalagi tingginya angka kejadian Neuropati otonom kardiovaskuler pada sirosis hati sudah pernah dilaporkan oleh peneliti pendahulu. Hal ini menunjukkan bahwa Neuropati otonom kardiovaskuler pada sirosis hati sebetulnya merupakan masalah yang menarik dan perlu diteliti lebih lanjut.

Dengan niat untuk mengetahui kejadian Neuropati otonom kardiovaskuler dan hubungannya dengan beratnya sirosis hati pada penderita sirosis hati yang berobat di rumah sakit umum pusat Dr. Kariadi Semarang, maka dilakukan penelitian ini. Penulis menyadari bahwa laporan penelitian/karya akhir ini tidak akan terwujud atau terselesaikan tanpa berkat rahmat Allah SWT dan

bantuan dari semua pihak. Untuk itu dalam kesempatan ini saya ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas kesempatan dan fasilitas yang telah diberikan selama saya mengikuti pendidikan keahlian di bagian penyakit dalam Fakultas Kedokteran Undip/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. Prof. Dr. KRT. Boedhi Darmojo, SpJP, SpPD- K. Ger. Sesebuah PAPDI/Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Prof. DR. Dr. Djoko Moeljanto, SpPD - KE, Prof. DR. Dr. Imam Parsudi, SpPD - KGH, Prof. Dr. Soenarto, SpPD - KR, Prof. DR. Dr. Soeharyo, SpPD - KPTI, atas semua bimbingan, perhatian, dorongan, selama mengikuti pendidikan.
3. Semua Staf/Pengajar Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam, FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, atas semua bimbingan, perhatian & dorongan selama mengikuti pendidikan.
4. Dr. Prijanto Poerjoto, SpPD - KKV, Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi & DR. Dr. Darmono, SpPD - KE Ketua Program Studi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas semua perhatian & dorongan, bimbingan serta nasehat selama mengikuti pendidikan.
5. Dr. Hirlan, SpPD-KGEH selaku pembimbing dan konsultan dalam penelitian karya akhir, atas segala kesabaran, bimbingan, nasehat dorongan mulai saat pemilihan judul hingga terselesaikannya karya akhir serta selama mengikuti pendidikan.

6. Dr. Sugiri, SpPD, SpJP selaku konsultan untuk kardiovaskuler dan pendorong semangat, membimbing, memberi nasehat sehingga dapat terselesaikannya tugas akhir ini.
7. Dr. Soemanto PM, SpPD-KGEH atas semua perhatian dorongan, bimbingan, serta nasehat dalam penyusunan karya akhir ini.
8. Dr. Dharminto M. Kes. yang telah membantu dalam pengolahan data dan analisa statistik dalam penyelesaian laporan penelitian ini.
9. Semua rekan residen, Staf paramedis & administrasi dilingkungan Bagian Ilmu penyakit Dalam/RSUP Dr. Kariadi atas bantuan serta kerjasama selama pendidikan.
10. Ayah, ibu, kakak, adik dan seluruh keluarga atas semua doa restu, bantuan moril-materil yang telah diberikan selama pendidikan.
11. Istriku, serta anak-anakku tercinta atas segala pengorbanan pengertian, kesabaran, dorongan dan doa serta dukungan yang paling besar perannya dalam masa pendidikan yang cukup panjang.

Semoga Allah yang maha pengasih lagi penyayang selalu bersama kita & mudah-mudahan berkenan melimpahkan karunianya kepada semua yang telah membantu saya.

Semarang, April 1999

Agus Sunaryo

## DAFTAR ISI

	Halaman
Kata Pengantar .....	i
Daftar Isi .....	iv
Daftar Tabel dan Gambar .....	vi
Bab I Pendahuluan .....	1
I.1. Latar Belakang Penelitian .....	1
I.2. Rumusan Masalah .....	4
I.3. Tujuan Penelitian .....	5
I.4. Manfaat Penelitian .....	5
Bab II Tinjauan Pustaka .....	6
II.1. Neuropati Otonom Kardiovaskuler .....	6
II.2. Neuropati Otonom Kardiovaskuler pada Sirosis Hati .....	8
II.3. Tes Fungsi Saraf Otonom Kardiovaskuler .....	12
II.3.1. Tes Valsava .....	17
II.3.2. Variasi Heart Rate Saat Bernafas Dalam .....	18
II.3.3. Heart Rate Saat Berdiri .....	22
II.3.4. Tekanan Darah Saat Berdiri .....	24
Bab III Bahan dan Cara Penelitian .....	27
III.1. Rancangan Penelitian .....	27
III.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	27
III.3. Jumlah Sample .....	27
III.4. Kriteria Inklusi .....	28
III.5 Kriteria Eksklusi .....	28
III.6. Definisi Operasional .....	29
III.7. Cara Penelitian, Personil Penelitian dan Biaya Penelitian .....	32



Bab IV Hasil Penelitian dan Pembahasan.....	37
IV.1. Tes refleks otonom kardiovaskuler .....	38
IV.2. Kejadian neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati .....	42
IV.3. Kejadian neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati berdasarkan jenis kelamin.....	45
IV.4. Kejadian neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati berdasarkan kelompok umur.....	46
IV.5. Kejadian neuropati otonom kardiovaskuler pada kelompok kadar albumin darah. ....	47
IV.6. Kejadian neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati berdasarkan kelas sirosis hati .....	49
IV.7 Keterbatasan Penelitian.....	51
 Bab V Kesimpulan dan Saran.....	 52

## Daftar Pustaka

## DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

	Halaman
- Tabel 1 Sistem skor derajat sirosis menurut Child - Pugh .....	9
- Tabel 2 Perubahan denyut jantung saat bernafas dalam .....	21
- Tabel 3 Interpretasi tes fungsi otonom kardiovaskuler .....	31
- Gambar 1 Kerangka teori .....	34
- Gambar 2 Kerangka konsep .....	35
- Gambar 3 Bagan alur penelitian .....	36
- Gambar 4 Sampel penelitian menurut jenis kelamin .....	38
- Gambar 5 Sampel penelitian menurut Klas Child - Pugh .....	38
- Tabel 4 Hasil Respon Otonom Kardiovaskuler penderita sirosis hati terhadap 4 tes refleks otonom kardiovaskuler yang dilakukan .....	40
- Gambar 6 Respon penderita sirosis hati terhadap 4 tes refleks otonom kardiovaskuler .....	41
- Gambar 7 Hasil Interpretasi keempat tes refleks otonom kardiovaskuler pada 39 penderita sirosis hati .....	43
- Tabel 5 Kejadian NOK pada beberapa penelitian .....	44
- Tabel 6 Kejadian NOK dini dan definit pada penderita sirosis hati pada kelompok penderita laki dan perempuan.....	45
- Gambar 8 Kejadian NOK pada kelompok penderita laki dan perempuan .....	45
- Tabel 7 Kejadian NOK berdasarkan kelompok umur .....	46
- Gambar 9 Kejadian NOK berdasarkan kelompok umur .....	47
- Tabel 8 Kejadian NOK pada kelompok kadar albumin .....	48
- Gambar 10 Kejadian NOK pada kelompok kadar albumin .....	48
- Tabel 9 Kejadian NOK pada kelompok klas sirosis hati berdasarkan kriteria Child - Pugh .....	49
- Gambar 11 Kejadian NOK pada kelompok klas sirosis hati berdasarkan kriteria Child - Pugh .....	50

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang Penelitian

Sirosis hati adalah penyakit hati kronis/menahun yang ditandai dengan proses peradangan, nekrosis sel hati, usaha regenerasi dan penambahan jaringan ikat difus disertai terbentuknya nodul yang mengganggu susunan lobulus hati.<sup>(1,2,3)</sup> Di Indonesia sirosis hati dengan komplikasinya merupakan masalah kesehatan yang masih sulit diatasi, angka kesakitan dan kematiannya masih tinggi.<sup>(4)</sup> Prognosis sirosis hati tergantung banyak hal, pegangan sederhana untuk memperkirakan prognosis dipakai kriteria Child Pugh yang merupakan skala yang valid untuk menunjukkan derajat berat ringannya sirosis hati dan menunjukkan korelasi dengan survival.<sup>(5)</sup> Dengan klasifikasi ini, derajat berat ringannya sirosis hati diklasifikasikan dalam tingkat A, B dan C. Child B lebih berat dari Child A, dan Child C lebih berat dari Child B.

Diagnosis sirosis hati umumnya ditetapkan dari hasil pemeriksaan klinis, laboratorium dan ultrasonografi. Sedangkan untuk diagnosis pasti dengan pemeriksaan histopatologis. Kematian penderita sirosis hati mungkin disebabkan karena proses penyakitnya sendiri tetapi dapat pula disebabkan karena timbulnya komplikasi.<sup>(6)</sup> Hendrickse, Thuluvath dan Trigger

membuktikan dengan analisis multipel logistik regresi bahwa mortalitas pada penyakit hati kronis berhubungan dengan adanya neuropati vagal.<sup>(7)</sup>

Dayan dan William menemukan adanya neuropati perifer demyelinisasi pada penderita sirosis hati dari berbagai tingkat, dan diduga disebabkan karena adanya metabolit toksik yang belum teridentifikasi serta akibat dari gangguan metabolisme insulin akibat kerusakan hati.<sup>(8)</sup>

Neuropati otonom erat hubungannya dengan penyakit hati kronis dan mengakibatkan terjadinya gangguan hemodinamik dan sirkulasi.<sup>(9,10)</sup> Reflek otonom kardiovaskuler pada penyakit hati kronis akan berkurang / terganggu<sup>(7,9,11)</sup>

Fleckenstein JF dan kawan-kawannya dengan menggunakan tes otonom kardiovaskuler standar mendapatkan sebanyak 67% dari penderita sirosis hati menderita neuropati otonom.. Neuropati otonom dini di dapat sebanyak 31%, neuropati otonom definit sebanyak 36% dan secara signifikan didapatkan adanya peningkatan mortalitas pada penderita sirosis dengan neuropati otonom. Berat serta angka kejadian disfungsi otonom berhubungan erat dengan berat ringannya penyakit hati.<sup>(9)</sup>

Hendrickse dan kawan-kawan mendapatkan adanya neuropati otonom kardiovaskuler pada 45% penderita, dan disfungsi vagus ternyata juga ditemukan pada penyakit hati kronis yang kompensata. Secara kumulatif didapatkan mortalitas sebesar 30% setelah evaluasi empat tahun, dibandingkan dengan penderita tanpa neuropati hanya sebesar 6%.<sup>(7,9)</sup>

Neuropati pada penyakit hati seringkali asimtomatik dan dapat terjadi pada penyakit hati kronis atau sirosis dengan berbagai derajat.<sup>(12)</sup> Neuropati otonom kardiovaskuler merupakan prediktor independen terhadap mortalitas.<sup>(7)</sup> Knill – Jones dan kawan-kawannya mendapatkan adanya korelasi antara neuropati pada penderita dengan disfungsi hati kronis dengan kadar immunoglobulin IgM, dengan adanya varises esofagus dan adanya riwayat ensefalopati.<sup>(10)</sup> Chopra dan kawan-kawannya menganggap bahwa adanya shunting portosistemik merupakan salah satu faktor penting terjadinya neuropati, tetapi studi lainnya ada yang menganggap bahwa peran kegagalan sel hati lebih utama dari pada adanya anastomosis portocaval.<sup>(10)</sup>

Hindfelt dan Holmin cenderung menganggap adanya gangguan konduksi saraf lebih utama karena adanya kegagalan sel hati sendiri.<sup>(13)</sup>

Sistim saraf otonom melalui jalur simpatis dan parasimpatis akan mensuplai setiap organ di dalam tubuh, dan hal ini erat hubungannya dengan integrasi proses vital tubuh seperti tekanan darah dan temperatur tubuh.<sup>(14)</sup> Disotonomi/gangguan fungsi saraf simpatis atau parasimpatis sering dijumpai di bidang neurologi atau kardiologi.<sup>(15)</sup> Neuropati otonom kardiovaskuler dalam bentuk ekstrem mengakibatkan suatu disabilitas yang manifes seperti hipotensi ortostatik, resting takikardi, intoleransi terhadap latihan, serta meningkatnya angka mortalitas yang diduga karena respons otonom kardiovaskuler yang tidak adekuat/terganggu akibat stress berat seperti sepsis dan perdarahan.<sup>(9)</sup> Selain itu penderita dengan Neuropati otonom

kardiovaskuler mempunyai resiko kematian mendadak yang meningkat.<sup>(16)</sup> Pemeriksaan neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati yang datang ke RSUP Dr. Kariadi tidak dilakukan di bagian penyakit dalam, baik untuk mengevaluasi penderita sirosis hati maupun untuk persiapan operasi atau untuk data kejadian neuropati otonom pada penderita sirosis hati. Dengan maksud ingin mengetahui hal tersebut, peneliti berminat untuk meneliti kejadian neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati yang datang ke RSUP Dr. Kariadi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang kejadian neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati dan diharapkan dapat bermanfaat sebagai bahan pertimbangan dalam menangani penderita sirosis hati dan peneliti lebih lanjut.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian diatas dalam latar belakang ternyata kejadian neuropati otonom kardiovaskuler cukup besar pada sirosis hati, dan hal ini terjadi pada sirosis dengan berbagai tingkat. Adanya neuropati otonom akan meningkatkan mortalitas pada penderita sirosis hati. Karena neuropati otonom akan menyebabkan gangguan respon otonom kardiovaskuler terhadap stress yang berat dan meningkatkan angka kematian. Beberapa masalah yang menjadi pertanyaan :

- I.2.1. Berapa angka kejadian neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati yang rawat inap dan rawat jalan di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- I.2.2. Apakah ada tendensi kenaikan jumlah kejadian neuropati otonom kardiovaskuler sejalan dengan semakin beratnya derajat sirosis hati berdasarkan klasifikasi Child – Pugh.

### **I.3. Tujuan Penelitian**

- I.3.1. Mencari angka kejadian neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati yang berobat di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- I.3.2. Mengetahui ada tidaknya tendensi kenaikan jumlah kejadian neuropati otonom kardiovaskuler dengan semakin beratnya derajat sirosis hati.

### **I.4. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang kejadian neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati dan ada tidaknya tendensi kenaikan jumlah kejadian neuropati otonom kardiovaskuler dengan semakin beratnya sirosis hati yang datang ke RSUP Dr. Kariadi. Informasi ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai bahan pertimbangan dalam menangani penderita sirosis hati dan penelitian lebih lanjut.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

Sirosis hati adalah penyakit hati menahun yang ditandai dengan proses peradangan, nekrosis sel hati, usaha regenerasi dan penambahan jaringan ikat difus dengan terbentuknya nodul yang mengganggu susunan lobulus hati.<sup>(1,2,3)</sup> Hati merupakan organ terbesar dalam badan kita dan berfungsi sebagai alat tempat pusat metabolisme, penyimpanan vitamin dan bahan makanan, sebagai alat sekresi, detoksifikasi dan bersifat sebagai sistem retikuloendotelial.<sup>(1)</sup> Adanya gangguan pada hati dapat mengakibatkan terjadinya sirkulasi kolateral pada hati sehingga menimbulkan penyakit sistemik metabolik.<sup>(8)</sup>

Kelainan saraf otonom pada penderita sirosis hati belum banyak dibicarakan seperti halnya gangguan saraf otonom pada penderita diabetes melitus. Neuropati otonom kardiovaskuler yang terjadi pada penderita sirosis hati akan meningkatkan angka kematian, hal ini disebabkan karena neuropati otonom tersebut mengakibatkan gangguan reflek otonom kardiovaskuler akibat stres yang berat seperti pada sepsis atau perdarahan.<sup>(7,9,11)</sup>

#### II.1. Neuropati Otonom Kardiovaskuler

Sistem saraf otonom mempunyai distribusi yang luas dan melalui serabut simpatis dan parasimpatis mensuplai dan mempengaruhi/memelihara organ-organ tubuh kita.<sup>(12,14,17)</sup> Serabut saraf tersebut berhubungan erat dengan



proses vital tubuh kita seperti sistem kardiovaskuler dan temperatur tubuh. Adanya sistem kerja saraf otonom kombinasi dengan kerja kelenjar endokrin diperlukan untuk menjaga keseimbangan lingkungan tubuh kita.<sup>(17)</sup> Susunan saraf otonom terdiri dari susunan otonom pusat dan perifer, terdiri dari sistem saraf simpatis dari sistem thorakolumbal dan sistem saraf parasimpatis dari sistem kraniosakral dengan efek fisiologis saling berlawanan pada target organ dalam seperti jantung, kelenjar, bronkus, gastrointestinal, urogenital, pembuluh darah, kelenjar keringat, erektorpili. Khusus pembuluh darah, kelenjar keringat dan erektorpili hanya dipersarafi oleh sistem saraf simpatis saja.<sup>(18)</sup> Pada susunan saraf otonom juga dikenal saraf otonom aferen dan eferen yang semua akan mengatur reflek kardiovaskuler, reflek neurohumoral dan neuroendokrin yang ikut berpengaruh dalam proses fisiologi dan patologi dari susunan saraf otonom.<sup>(18)</sup>

Hipofungsi otonom atau kegagalan otonom karena berbagai penyakit saat ini mulai mendapatkan perhatian.<sup>(19)</sup> Gangguan susunan saraf otonom akan melibatkan banyak disiplin ilmu dalam hal diagnosis, pemeriksaan, penelitian maupun dalam pengobatan.<sup>(18)</sup> Gangguan fungsi otonom sering tak terdiagnosis karena tandanya sering samar - samar, patofisiologi dasarnya belum jelas dan penemuannya dengan tes khusus tak rutin dikerjakan dalam praktek<sup>(15,19)</sup> Gangguan fungsi otonom sering mengenai sistem kardiovaskuler dan sering ditemukan

sebagai komplikasi dari diabetes melitus atau dapat pula menyertai penyakit lain yang mengenai sistem saraf perifer.<sup>(11,15,20,21)</sup> Telah lama diketahui bahwa neuropati perifer sering ditemukan bersama dengan penyakit hati.<sup>(10)</sup> Dayan dan Wiliam melaporkan ditemukannya demyelinisasi segmental dan remyelinisasi pada preparat saraf penderita dengan lesi pada hepar.<sup>(10,21)</sup> Fleckenstein JF dan kawan-kawan mendapatkan sebanyak 67% dari penderita sirosis hati menderita neuropati otonom dengan menggunakan empat (4) test kardiovaskuler standart.<sup>(9)</sup> Adanya neuropati otonom kardiovaskuler akan meningkatkan angka kematian yang diduga karena respon yang terganggu dari sistem otonom kardiovaskuler terhadap stress yang berat.<sup>(5,7)</sup>

## **II.2. Neuropati otonom kardiovaskuler pada sirosis hati**

Sirosis hati merupakan suatu penyakit yang menahun/kronis yang banyak dijumpai dirumah sakit. Di Indonesia sirosis hati dengan komplikasi merupakan masalah kesehatan yang sulit diatasi, angka kesakitan dan kematiannya masih tinggi. Skor Child-Pugh merupakan suatu skala yang valid untuk menentukan berat ringannya sirosis dan skor ini sudah digunakan secara luas serta menunjukkan korelasi dengan survival.<sup>(5)</sup>

Derajat sirosis hati : Skor Child – Pugh.<sup>(5)</sup>

**Tabel 1 Sistem Skor Derajat Sirosis menurut Child – Pugh**

Score	Bilirubin (mg/dl)	Albumin (grm/dl)	Protombin Time (second)	Hepatic Encephalopathy (grade)	Ascites
1	<2	>3,5	1 – 4	None	None
2	2-3	2,8 – 3,5	4 – 6	1 – 2	Mild (detectable)
3	<3	<2,8	>6	3 – 4	Sereve (tense)

Child    Kelas A : skor 5 – 6

          Kelas B : skor 7 – 9

          Kelas C : skor    9

Neuropati otonom sering dijumpai pada penderita diabetes melitus. Hal ini sudah lama dikenal. Lesi saraf perifer ini pertama kali diketahui oleh Gombault, ia menemukan adanya demyelinisasi segmental pada saraf penderita diabetes melitus dan pada beberapa penyakit lainnya.<sup>(8)</sup> Telah lama diketahui bahwa penyakit hati kronis berhubungan dengan neuropati otonom, sehingga terjadi gangguan reflek kardiovaskuler. Suatu penelitian analisa multipel logistik regresi memperlihatkan bahwa adanya neuropati otonom merupakan faktor resiko independen mortalitas.<sup>(9,10)</sup> Sirosis hati merupakan suatu penyakit hati kronis yang banyak dijumpai. Dayan dan William menemukan adanya neuropati perifer demyelinisasi pada penderita sirosis hati.<sup>(8,10)</sup> Neuropati yang terjadi pada penyakit hati biasanya ringan, umumnya polineuropati demyelinisasi tersebut asimtomatis, sering dijumpai pada penderita penyakit hati kronis

karena berbagai penyebab dan terjadi pada berbagai tingkat bahkan pada penyakit hati kronis yang kompensata.<sup>(7,9,12)</sup>

Neuropati otonom yang terjadi pada penyakit hati kronis adalah akibat dari terjadinya demyelinisasi pada saraf.<sup>(10)</sup> Neuropati sebenarnya merupakan suatu terminologi yang luas yang mencakup semua penyakit pada saraf perifer kecuali karena neoplastik. Neuropati diklasifikasikan ke dalam 4 grup berdasarkan mekanisme patofisiologi yang terjadi : myelinopati (dimana disini terjadi demyelinisasi segmental), aksonopati, neuropati dan degenerasi Wallerian.<sup>(22)</sup> Berat dan angka kejadian dari neuropati otonom tersebut berhubungan erat dengan berat ringanya penyakit hati.<sup>(9)</sup> Fleckenstein dan kawan-kawan mendapatkan kejadian neuropati otonom pada 67% dari penderita penyakit hati kronis, sebanyak 36% neuropati otonom definit dan 31% neuropati otonom dini. Pada penerapan dengan kriteria Child – Pugh didapat pada Child A sebanyak 14,3% mengalami neuropati otonom, pada Child B 31,3% dan pada Child C didapatkan 60% penderita yang mengalami neuropati otonom.<sup>(9)</sup>

Kardel dan Nielsen mendapatkan hasil : dari 34 penderita penyakit hati kronis berat ditemukan 31 penderita yang secara klinis dan elektrofisiologis mengalami abnormalitas pada saraf perifer.<sup>(10)</sup> Apabila neuropati otonom telah dijumpai pada penyakit hati, neuropati tersebut menunjukkan suatu prediktor mortalitas yang independen.<sup>(9,23)</sup>

Fleckenstein menyatakan bahwa disfungsi otonom erat hubungannya dengan peningkatan angka mortalitas serta merupakan faktor resiko kematian yang

independen pada penderita penyakit hati yang dekompensata maupun yang masih kompensata.<sup>(9)</sup>

Thuluvath, Triger dan Hendricks dalam studinya mendapatkan bahwa adanya neuropati otonom pada penyakit hati kronis secara signifikan meningkatkan angka mortalitas dan cenderung mempunyai kadar albumin yang lebih rendah serta berusia lebih tua dari pada yang tanpa neuropati otonom.<sup>(7)</sup>

Kematian yang tinggi pada penderita sirosis hati dengan neuropati otonom disebabkan karena terjadinya neuropati otonom berakibat adanya gangguan respon kardiovaskuler terhadap stress berat seperti perdarahan, sepsis atau operasi.<sup>(7)</sup>

#### ***Patofisiologi :***

Patofisiologi terjadinya neuropati otonom pada sirosis hati hingga kini belum diketahui dengan jelas. Dayan dan William menduga neuropati perifer yang terjadi pada penderita dengan berbagai derajat sirosis hati adalah akibat metabolit toksik yang belum teridentifikasi yang sama halnya sebagai penyebab ensefalopati atau diduga karena gangguan metabolisme insulin akibat kerusakan hati.<sup>(8,10)</sup>

Knill, Jones dan kawan-kawan mendapatkan bahwa kejadian neuropati pada penderita gangguan hati ada hubungan secara statistik dengan tingginya kadar Immunoglobulin Ig M, adanya varises esofagus dan pernah mengalami ensefalopati.<sup>(10)</sup>

Chopra dan kawan-kawan menjumpai bahwa adanya shunting portosistemik merupakan hal yang penting sebagai penyebab kejadian neuropati hepatik. Ia mendapatkan adanya perubahan morfologi demyelinisasi pada 90% biopsi saraf penderita fibrosis portal dengan shunting portosistemik tanpa kerusakan sel hati.<sup>(10)</sup>

Hindfelt dan Holmin melaporkan pada binatang percobaan dengan anastomosis portokava didapatkan bahwa kegagalan hati lebih berperan pada patofisiologi mekanisme kejadian neuropati hepatik.<sup>(10)</sup>

### **II.3. Tes fungsi saraf otonom kardiovaskuler**

Neuropati ( Polineuropati demyelinisasi ) yang terjadi pada penyakit hati biasanya asimtomatik, sehingga seringkali neuropati otonom ini tidak teridentifikasi.<sup>(12,15)</sup> Neuropati otonom telah diketahui erat hubungannya dengan penyakit hati kronis dan akan menimbulkan gangguan pada reflek otonom kardiovaskuler.<sup>(7,9,11)</sup>

Murray dan kawan-kawan melaporkan dijumpainya sirkulasi yang hiperdinamik, curah jantung dan denyut jantung yang lebih tinggi pada penderita sirosis hati serta dijumpai adanya gangguan respons terhadap latihan mental, manuver valsava, dan head up tilt test.<sup>(24)</sup>

Lunzer, Newman dan Sherlock menjumpai hal yang sama yang disebabkan karena respons otonom kardiovaskuler yang kurang baik dari penderita sirosis hati dibandingkan respons orang yang normal.<sup>(25)</sup>

Sistem saraf otonom melalui serabut simpatis dan para simpatis mensuplai dan mempengaruhi setiap organ di badan kita. Sistem saraf otonom ini erat hubungannya dengan proses vital seperti tekanan darah dan temperatur badan.<sup>(14)</sup> Jantung seperti organ lainnya kaya akan persarafan otonom simpatis dan para simpatis. Neuropati otonom akan mengakibatkan perubahan/gangguan terhadap reflek kardiovaskuler.<sup>(26)</sup> Respons kardiovaskuler yang diperantarai/dikontrol oleh saraf otonom berfungsi untuk menjaga kestabilan sirkulasi darah terhadap perubahan rangsang atau situasi.<sup>(27)</sup>

Saraf otonom yang terdiri dari saraf simpatis dan para simpatis tersebut pada sistem kardiovaskuler akan mempersarafi miokardium, nodus sinoatrial dan nodus atrioventrikuler.<sup>(27)</sup> Fungsi dari sistem saraf simpatis dan para simpatis saling berlawanan, rangsangan saraf simpatis menyebabkan takikardi, meningkatkan kontraktilitas ventrikel dan vasokonstriksi arteriole serta mengakibatkan pengeluaran renin yang secara bersama akan meningkatkan tekanan darah.

Rangsangan saraf para simpatis akan menurunkan kontraktilitas ventrikel, memperlambat frekuensi nodus sinoatrial dan menghambat konduksi atrioventrikuler.<sup>(27)</sup> Sistem yang turut berperan dalam mekanisme sistem saraf otonom simpatis dan para simpatis adalah baroreseptor. Baroreseptor merupakan reseptor regang yang terdapat pada dinding pembuluh darah karotis interna, dia atas percabangan karotis, arkus aorta, dinding atrium kanan – kiri

serta sirkulasi pembuluh darah paru. Baroreseptor tersebut mempunyai peranan dalam pengaturan denyut jantung dan kontraktilitas jantung.

Baroreseptor aorta merupakan pemegang peran yang penting pada pengaturan penurunan tekanan darah yang cepat pada orang normal.<sup>(28)</sup>

Sirkulasi darah tergantung dari pengaturan /penyesuaian curah jantung, resistensi pembuluh darah dan kapasitas dari pembuluh darah vena serta sistem saraf otonom yang memegang peran dalam mengontrolnya.<sup>(27)</sup> Reflek fisiologis seperti denyut jantung dan tekanan darah diperantarai oleh sistem saraf otonom.<sup>(29)</sup> Baroreseptor terangsang oleh adanya perubahan tekanan darah, rangsangan akan disampaikan ke traktus solitarius di batang otak yang kemudian akan mempengaruhi sistem saraf simpatis / para simpatis. Semakin lanjut usia, telah diketahui ada hubungannya dengan penuaan sistem saraf otonom secara fungsional maupun anatomik. Pada usia lanjut terdapat perubahan dari fungsi baroreflek dan kontrol neurokardiovaskulernya sesuai perubahan umur. Sensitifitas barorefleknya menurun sehingga sering dijumpai kecenderungan untuk mengalami hipotensi postural.<sup>(27,28)</sup> Hal tersebut juga terjadi pada penderita gagal jantung.<sup>(21,28)</sup>

Baroreseptor akan diaktifkan oleh distensi lokal dan impuls aferen dari baroreseptor akan mencapai pusat motorik pusat kardiovaskuler di batang otak melalui saraf IX dan X kemudian impuls motorik akan dikirim melalui saraf simpatis ke jantung dan pembuluh darah perifer dan melalui saraf vagus ke jantung.<sup>(27)</sup>



Mekanisme kontrol saraf ini lebih ideal disebut sebagai kontrol sirkulasi, karena responnya cepat terhadap perubahan situasi yang cepat, sementara itu ginjal merupakan pengatur tekanan darah pada jangka panjang. Fungsi utama dari baroreseptor adalah untuk mempertahankan tekanan darah agar tetap dalam batas normal.<sup>(27)</sup> Turunnya tekanan darah akan menurunkan pacuan pada saraf, sehingga mengakibatkan vasokonstriksi yang diperantarai oleh simpatis dan terjadi peningkatan denyut jantung akibat stimulasi simpatis dan withdrawal vagus. Pacuan saraf secara maksimal terjadi pada sekitar tekanan darah 180 mm Hg pada orang normotensi dan batas rendah kira-kira 60 mm Hg.

Pada penderita dengan tekanan darah arterial yang tinggi dan usia lanjut diatas 65 tahun dan pada waktu latihan sensitifitasnya menurun.<sup>(27)</sup>

Persarafan simpatis dan para simpatis jantung memegang peranan pada tubuh kita untuk mempertahankan hemodinamik agar selalu dalam keadaan stabil terhadap faktor yang mempengaruhi sistem kardiovaskuler. Terjadinya neuropati otonom kardiovaskuler akan mengganggu reflek kardiovaskuler sehingga kestabilan hemodinamik tidak dapat dipertahankan.

Keadaan neuropati otonom kardiovaskuler ini dapat diketahui secara tidak langsung dengan pemeriksaan reflek kardiovaskuler terhadap berbagai rangsang atau situasi. Pada penderita diabetes melitus telah dikenal adanya disfungsi otonom yang mengakibatkan hasil yang kurang baik dan sama halnya dengan sirosis hati, akan mengakibatkan respons yang tak adekuat pada stress

berat.<sup>(7,20)</sup> Pada penyakit hati kronis telah diketahui erat hubungannya dengan neuropati otonom yang mengakibatkan terjadinya gangguan hemodinamik dan sirkulasi serta gangguan reflek otonom kardiovaskuler.<sup>(7,9,10,30)</sup> Prevalensi dan beratnya disfungsi otonom ini tampaknya berhubungan dengan beratnya penyakit hati.<sup>(9)</sup> Adanya gangguan respons kardiovaskuler ini menyebabkan penderita penyakit hati kronis mempunyai kecenderungan mengalami kegagalan sirkulasi pada waktu mengalami perdarahan, sepsis, pada saat operasi, dan harus diingat dan diperhatikan apabila memberikan obat-obat yang mempunyai aktifitas terhadap saraf otonom.<sup>(30)</sup> Neuropati pada penyakit hati sering asimtomatik dan sering pula terjadi pada penderita dengan kegagalan hati karena berbagai penyebab.<sup>(12)</sup> Kelainan yang ringan seperti keluhan kurangnya keringat pada ekstremitas, pada keadaan yang lebih berat dapat ditemui hipotensi ortostatik, gangguan kontrol denyut, disfungsi kandung kencing, impoten dan intoleransi terhadap exercise.<sup>(15,16,20,31)</sup> Lunzer mendapatkan respons kardiovaskuler yang terganggu pada penderita sirosis yang kompensata dan hal ini menerangkan adanya kecenderungan hipotensi pada penderita yang menjalani operasi, perdarahan serta gangguan respons kardiovaskuler pada saat latihan mental, manuver valsava dan head up tilt test.<sup>(30)</sup>

Gangguan fungsi saraf otonom sering dijumpai di bidang kardiovaskuler atau neurologi.<sup>(15,21)</sup> Test fungsi otonom kardiovaskuler merupakan suatu cara untuk mengetahui adanya gangguan fungsi saraf otonom kardiovaskuler.<sup>(2,21,32,33,34)</sup> Terdapat berbagai cara untuk memeriksa reflek

kardiovaskuler dengan menggunakan alat yang sederhana sampai alat yang canggih, dengan cara invasif dan non invasif, dengan atau tanpa obat-obatan. Terdapat beberapa cara pemeriksaan reflek kardiovaskuler untuk mengetahui adanya gangguan fungsi sistem saraf otonom yang mudah digunakan dan tidak invasif.

Belum ada suatu persetujuan yang umum mengenai pemilihan test yang digunakan untuk mengetahui baik tidaknya fungsi sistem saraf otonom tersebut. Beberapa ahli menggunakan respons dari denyut jantung (Heart rate) dan tekanan darah terhadap suatu perubahan / situasi. Dengan mengevaluasi perubahan denyut jantung dan tekanan darah, sistem saraf otonom / reflek kardiovaskuler yang melibatkan baroreseptor dapat dinilai.<sup>(35)</sup> Hendrickse, Thuluvath dan Triger, Michael P, Schumer serta Fleckenstein, Frank dan Thuluvath menggunakan test standart reflek otonom kardiovaskuler yang sama yaitu : Test Valsava, Beat to beat variation, Heart rate saat berdiri dan tekanan darah saat berdiri.<sup>(7,9,32)</sup> Dikatakan neuropati otonom dini apabila dijumpai hasil satu test abnormal dan dikatakan neuropati otonom definit apabila dua / lebih test hasilnya abnormal.<sup>(9)</sup>

### *II. 3.1. Test Valsava ( respon heart terhadap manuver valsava / valsava manoeuvre )*

Manuver valsava / test valsava dipengaruhi oleh stimulasi aferen baroreseptor yang menyebabkan vasokonstriksi perifer dan perubahan denyut jantung.<sup>(30)</sup> Penderita dengan paralisis simpatis yang berat

responnya adalah penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik, pulse pressure tanpa adanya respons vasokonstriksi selama manuver.<sup>(27)</sup> Pada neuropati otonom, valsava ratio akan abnormal, dan pada neuropati yang berat akan menunjukkan hipotensi postural.<sup>(36)</sup>

#### *Teknik :*

Penderita dalam keadaan duduk, bernafas inspirasi dalam kemudian meniup manometer tiup (suatu alat yang berhubungan dengan manometer aneroid atau sfigmomanometer yang dimodifikasi), dengan tekanan 20-40 mm Hg selama 10-15 detik. Selama uji ini dilakukan rekaman EKG (Elektrokardiogram). Manuver ini dilakukan tiga kali dengan interval 1 menit. Diukur interval R – R terpanjang sesudah manuver dan interval terpendek selama manuver dicari rasionya. Rasio ini disebut rasio valsava. Hasil rata-rata dari tiga rasio valsava merupakan hasil akhir. Harga normal 1,21 atau lebih 1,11 – 1,20 adalah meragukan 1,10 atau kurang adalah abnormal.<sup>(18,27,30,37)</sup>

#### ***II. 3. 2. Beat to beat variation ( variasi heart rate saat bernafas dalam / heart rate variation on deep breathing )***

Denyut jantung bervariasi dengan respirasi, akan meningkat pada akhir inspirasi dan melambat pada akhir ekspirasi.<sup>(27)</sup> Dengan mempergunakan metode non invasif variabilitas denyut jantung, kita

dapat menilai adanya kelainan pada saraf simpatis ,atau para simpatis.<sup>(23)</sup>

Denyut jantung akan menurun karena aktifitas para simpatis pada nodus sinoatrial, dan akan meningkat karena aktifitas saraf simpatis.

Serabut para simpatis post ganglioner menginervasi sel-sel pace maker, jaringan konduksi atrioventrikuler dan otot jantung atrium. Stimulasi nervus vagus akan mengakibatkan bradikardi melalui pelepasan asetilkolin oleh serabut post ganglioner pada nodus sinoatrial. Tetapi sebaliknya sedikit sekali atau tak ada persarafan para simpatis pada jaringan ventrikel, tetapi serabut simpatis post ganglioner mempersarafi atrium serta ventrikel. Nor adrenalin yang dilepaskan dari ujung saraf pada jantung dan adrenalin yang dilepaskan dari medula adrenal akan meningkatkan rate dari aktifitas pacemaker nodus sinoatrial serta meningkatkan konduksi melalui bundle atrioventrikuler mengakibatkan sinus takikardi dan meningkatkan kuat kontraksi serta eksitabilitas jantung. Perubahan diatas ini akan lebih jelas dengan bernafas dalam, dan tidak tampak pada takikardi karena latihan, demam, pada gagal jantung, depresi susunan saraf pusat.<sup>(27,28)</sup>

Sinus aritmia pada respirasi terutama diperantarai oleh nervus vagus, sehingga derajat dari sinus aritmia pada respirasi dapat dipakai untuk pemeriksaan kuantitatif non invasif derajat kontrol para simpatis terhadap denyut jantung.<sup>(38)</sup> Test variabilitas denyut jantung ini

merupakan test yang terbanyak dipakai untuk mengetahui adanya neuropati vagal.<sup>(21)</sup> Pertama kali hal ini ditemukan oleh Wheeler dan Watkins yang menyatakan bahwa kelainan saraf para simpatis dapat diketahui dengan mengamati variabilitas denyut jantung saat tarik napas dalam.<sup>(32)</sup>

Variasi interval R – R (beat to beat variation test) merupakan test yang paling sensitif untuk menilai neuropati otonom kardiovaskuler.<sup>(36)</sup> Penderita dengan penyakit jantung mempunyai variasi heart rate (denyut jantung) yang berkurang erat hubungannya dengan resiko cardiac death.<sup>(38)</sup>

#### *Teknik :*

Penderita duduk dengan tenang, bernafas dalam 6 kali permenit, sambil dilakukan rekaman EKG. Pada kertas EKG diberi tanda saat inspirasi dan ekspirasi. Diukur interval R – R maksimum dan R – R minimum selama siklus nafas. Hasilnya dikonversi sebagai rata-rata perbedaan denyut jantung maksimum dan minimum selama 6 siklus per menit. Perbedaan 15 denyut atau lebih permenit adalah normal, 11 – 14 denyut adalah meragukan dan kurang dari 10 denyut per menit adalah abnormal.<sup>(18,27)</sup>

Tabel 2 : Perubahan denyut jantung saat bernafas dalam

Dikutip dari Neurocardiology.<sup>(27)</sup>

Umur ( tahun )	Interval R – R terpanjang saat ekspirasi dibagi dengan Interval R – R terpendek saat inspirasi ( nilai batas bawah normal )
16 – 20	1,23
21 – 25	1,20
26 – 30	1,18
31 – 35	1,16
36 – 40	1,14
41 – 45	1,12
46 – 50	1,11
51 – 55	1,09
56 – 60	1,08
61 – 65	1,07

Cara lain yaitu dengan menilai rasio R – R interval terpanjang dengan R – R interval terpendek pada saat bernafas dalam (5 detik inspirasi dan 5 detik ekspirasi).

Diagnosis neuropati vagal dapat ditegakkan apabila subjek menunjukkan hasil rasio di bawah nilai normal terendah yang telah disesuaikan dengan usia yang tercantum di dalam tabel 2.

### *II. 3. 3. Heart rate saat berdiri (30 : 15 ratio / heart rate respons to standing)*

Denyut jantung normal dikontrol aktifitas nodus sinoatrial yang dihambat oleh aktifitas vagus dan diakselerasi oleh aktifitas simpatis yang juga akan meningkatkan kuat kontraksi.<sup>(27)</sup> Respons denyut jantung terhadap standing (saat berdiri) dapat digunakan sebagai cara untuk mengetahui disfungsi vagus pada penderita diabetes melitus. Ewing membandingkan rasio denyut jantung terlama dan tercepat setelah posisi standing. Hal ini terjadi pada denyut ke 30 dan denyut ke 15, sehingga disebut sebagai rasio 30 : 15. Rasio lebih besar dari 1,03 dikatakan normal.<sup>(18,27)</sup> Pada orang normal sehat berdiri akan mengakibatkan perubahan pada denyut jantung dan tekanan darah secara cepat dan akurat sebagai akibat dari aktifitas sistem otonom melawan stress ortostatik. Semakin tua reflek atau respons tersebut semakin menurun.<sup>(23)</sup> Perubahan posisi dari posisi horisontal ke vertikal atau berdiri akan menyebabkan peningkatan denyut jantung. Hal ini akan semakin jelas apabila penderita lama istirahat. Respons yang pertama waktu berdiri pada orang normal adalah takikardi dan hal ini terjadi maksimal pada denyut ke 15 diikuti dengan relatif bradikardi yang maksimal terjadi pada denyut ke 30 setelah berdiri. Denyut jantung yang meningkat ini disebabkan karena withdrawal vagus.<sup>(27)</sup>

Pada orang normal, posisi tegak / berdiri akan mengakibatkan pergeseran darah sebesar 300 – 800 cc dari kepala dan dada ke



pembuluh – pembuluh darah vena besar dibawah level jantung karena pengaruh gravitasi.<sup>(39)</sup> Vena – vena dibawah jantung akan meningkat volumenya kira-kira sebanyak 500 cc, atau dapat lebih lagi jika pada saat itu vena-vena kulit dilatasi akibat stress thermal <sup>(27)</sup> Tekanan di dalam atrium akan menurun dan mengakibatkan penurunan aliran darah ke jantung kanan.<sup>(40)</sup> Akhirnya adanya pooling darah ini akan dipertahankan oleh reflek vasokonstriksi dan takikardi. Reflek ini tergantung terutama pada impuls aferen dari baroreseptor sinus karotikus, tetapi beberapa sistem respirator juga terlibat. <sup>(27)</sup>

#### *Teknik :*

Penderita tidur terlentang selama 15 menit, kemudian disuruh mendadak berdiri tanpa bantuan, dihitung R – R interval saat tidur dan berdiri, sesudah itu disuruh tidur kembali. Bila penderita berdiri dari posisi semula berbaring, akan terjadi perubahan denyut jantung mula-mula denyut jantung naik (maksimal denyut ke 15), setelah meningkat kemudian akan terjadi bradikardi maksimal denyut ke 30. Dengan memakai EKG diukur interval R – R terpendek pada denyut ke 15 dan interval R – R terpanjang pada denyut ke 30 setelah mulai berdiri. Rasio 30 : 15 dihitung. Bila hasilnya 1,04 atau lebih adalah normal, bila 1,01

- 1,03 adalah meragukan dan bila 1,00 atau kurang adalah abnormal.<sup>(17,18)</sup>

#### *II. 3. 4. Tekanan darah saat berdiri(blood pressure respons to standing)*

Untuk mengetahui adanya gangguan simpatis yang menyebabkan kelainan pada sirkulasi dapat diketahui dengan cara mengamati perubahan tekanan darah terhadap respons bermacam stimulus. Yang termudah / tersederhana adalah respons terhadap perubahan posture.<sup>(27)</sup>

Perubahan dari berbaring (tiduran) kemudian ke posisi berdiri (standing) akan menstimulasi suatu interaksi fisiologis yang tidak sederhana untuk mempertahankan homeostasis kardiovaskuler.<sup>(40)</sup>

Regulasi / pengaturan tekanan darah sistemik pada perubahan posisi dari berbaring ke posisi berdiri tergantung dari vasokonstriksi pada pleksus mesenterik dan pembuluh darah perifer yang dikontrol oleh sistem saraf simpatis.<sup>(20)</sup> Gagalnya vasokonstriksi splanchnik merupakan faktor yang penting pada hipotensi ortostatik.<sup>(20)</sup>

Pada orang normal, berdiri akan mengakibatkan perubahan pada denyut jantung dan tekanan darah secara akurat dan cepat sebagai akibat dari aktifitas sistem saraf otonom untuk melawan terhadap stress ortostatik terhadap sirkulasi. Semakin tua reflek / respons terhadap ortostatik ini semakin menurun.<sup>(23)</sup> Akibat berdiri, kira-kira 750 cc – 800 cc darah akan meninggalkan rongga dada kemudian terkumpul pada vena-vena di abdomen dan tungkai bawah akibat gravitasi.<sup>(39,40)</sup> Pergeseran ini

menyebabkan penurunan aliran balik vena dan mengakibatkan penurunan pengisian ventrikel serta menurunnya keregangan pada mekanoreseptor. Mekanoreseptor kemudian akan menurunkan output impuls aferen ke batang otak dan dengan demikian menimbulkan peningkatan reflek stimulasi simpatis yang menyebabkan peningkatan denyut jantung, peningkatan tekanan diastolik, penurunan sedikit tekanan sistolik dan tidak adanya perubahan tekanan arteri rata-rata.<sup>(27)</sup> Pada penderita dengan neuropati akan mengalami ortostatik hipotensi. Adanya penurunan tekanan darah serta adanya peningkatan denyut jantung pada posisi terlentang kemudian berdiri, sering digunakan untuk melihat adanya neuropati otonom.<sup>(27)</sup> Peningkatan denyut jantung ini akan semakin besar pada orang yang tidak terbiasa terhadap efek gravitasi, seperti pada para angkasawan atau yang lama berbaring di rumah sakit.<sup>(27)</sup>

#### *Teknik :*

Penderita tidur terlentang 15 menit, kemudian tekanan diukur. Lalu penderita disuruh berdiri tanpa bantuan, kemudian tekanan darah diukur saat berdiri (diukur sebanyak 3 kali). Pada waktu perubahan posisi (berdiri), darah akan terkumpul dalam vena-vena tungkai serta abdomen, dan dalam waktu yang cepat akan dikoreksi dengan efek vasokonstriksi perifer, splangnikus dan takikardi. Pemeriksaan tekanan

darah dilakukan pada waktu penderita berbaring dan satu menit setelah berdiri. Penurunan tekanan darah sistolik kurang dari 10 mm Hg adalah Normal 11 sampai 29 mm Hg adalah ragu-ragu dan lebih besar 30 adalah abnormal.

Untuk melakukan pemeriksaan Reflek otonom kardiovaskuler, kita harus mengetahui jalur dari reflek tersebut dan sebaiknya mengetahui hal apa saja yang dapat mengganggu respons reflek kardiovaskuler<sup>(12,27,40)</sup> :

- Menurunnya sensitifitas dari baroreseptor : usia lanjut di atas 65 th, latihan, hipertensi.
- Meningkatnya sensitifitas dari baroreseptor : tidur, blokade beta adrenergik.
- Penyakit-penyakit : Diabetes mellitus, uremia, penyakit Sprue, Celiac, Guillain Barre, Porfiria, Karsinoma (Limfoma, Mieloma Multipel), Alkoholisme, Penyakit pembuluh darah otak, Depresi susunan saraf pusat, Dehidrasi, Perdarahan, Hipoksia serebral, gagal jantung.
- Obat-obat/Toksin : INH, atropin, propranolol, suramin, perhexilene, thalidomid, triptophan, obat anti parkinson, diuretika, acrylamide, arsen, diketon hexacarbon, dimetilaminopropionitril.

### BAB III

#### BAHAN DAN CARA PENELITIAN

##### III.1. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah, penelitian deskriptif analitis dengan pendekatan Cross Sectional terhadap penderita sirosis hati.

##### III.2. Tempat Waktu Penelitian

Dilakukan di poliklinik dan bangsal penyakit dalam RSUP Dr.Kariadi Semarang. Waktu penelitian bulan Januari 1999 - Maret 1999.

##### III.3. Jumlah Sampel

Jumlah sampel yang dibutuhkan dihitung berdasarkan rumus :

$$n = \frac{P(100 - P)}{\Delta^2} \times f(1-\alpha)$$

Kekerapan Neuropati otonom pada penderita Sirosis hati berkisar antara 45% sampai 67%.<sup>(7,9)</sup> Kekerapan rata-rata sebesar 56% dan selisih angka kekerapan diperoleh sebesar 22%. Dengan confidence level 0,99 diperoleh besarnya  $f(1-\alpha)$  sebesar 6,639.

Besarnya sampel menurut Dobson adalah sebesar <sup>(41)</sup> =

$$n = \frac{56 (100 - 56)}{22^2} \times 6,639$$

$$n = \frac{16358,496}{484} \times 33,7985 = 34 \text{ orang}$$

#### III.4. Kriteria Inklusi

Semua penderita sirosis hati yang bersedia ikut dalam penelitian yang ada dibangsal penyakit dalam dan poliklinik dalam RSUP Dr.Kariadi Semarang.

#### III.5. Kriteria Eksklusi

III.5.1 Penderita sirosis hati yang pada saat dilaksanakan tes reflek kardiovaskuler dalam keadaan :

III.5.1.1 Tidak kooperatif (tidak dapat melakukan tes sesuai dengan prosedur yang ada).

III.5.1.2 Lemah /sakit berat/kesadaran menurun/ ensefalopati hepatic.

III.5.2 Penderita sirosis hati yang disertai adanya faktor yang mengganggu jalur reflek otonom kardiovaskuler dieksklusi dari penelitian ini. Faktor yang mengganggu jalur reflek otonom kardiovaskuler tersebut. (12,27,40) :

III.5.2.1 Menurunnya sensitifitas baroreseptor (usia lanjut diatas 60 tahun, latihan, hipertensi, gagal jantung).

III.5.2.2 Sensitifitas baroreseptor yang meningkat (tidur, blokade beta adrenergik).

III.5.2.3 Alkoholisme, penyakit serebrovaskuler, hipoksia serebral, guillain barre, porfira, parkinson, diabetes melitus, uremia, sprue, celiac, dehidrasi.

III.5.2.4 Obat-obatan : INH, atropin, propranolol, suramin, perhexilene, thalidomid,  $\alpha$  Tryptopan, anti parkinson.

III.5.2.5 Toxin : Acrylamida, arsen, diketon hexacarbon, dimetil amino propionitril.

III.5.2.6 Perdarahan, dehidrasi, diuretika, gagal jantung, obat-obatan yang mempengaruhi kardiovaskuler, sepsis.

Untuk mengetahui adanya faktor yang mengganggu jalur reflek kardiovaskuler dilakukan pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan fisik serta anamnesa.

Penderita yang dalam keadaan akut, dehidrasi/ perdarahan dievaluasi hingga keadaan dapat teratasi. Apabila mendapat obat-obatan, obat-obat distop pemakaiannya selama tiga hari. Apabila ada keraguan dalam menentukan adanya faktor pengganggu jalur reflek kardiovaskuler pada penderita yang menjadi sampel, akan dilakukan konsultasi dengan bagian lain untuk konfirmasi.

### **III.6. Definisi Operasional**

III.6.1. Sirosis hati : Sirosis dalam penelitian ini adalah semua penderita yang secara klinis menunjukkan stigmata penyakit hati kronis dan dilengkapi dengan pemeriksaan ultrasonografi.

III.6.2. Derajat kerusakan/tingkat kerusakan sel hati pada sirosis hati adalah :  
tingkatan kerusakan sel hati karena sirosis hati yang dinilai berdasarkan  
kriteria Child-Pugh.

III.6.3. Diagnosis neuropati otonom kardiovaskuler dibuat berdasarkan hasil  
pemeriksaan dari empat (4) test standard reflek kardiovaskuler. (7, 9, 32)

III.6.3.1. Beat to beat variation ( variasi heart rate saat bernafas  
dalam/heart rate variation on deep breathing).

III.6.3.2. Test Valsava (respon heart rate terhadap manuver  
valsava/valsava manouvre).

III.6.3.3. Heart saat berdiri (30 : 15 ratio/heart rate respon to standing)

III.6.3.4. Tekanan darah saat berdiri (blood pressure respon to  
standing ).

III.6.4. Interpretasi hasil tes reflek otonom kardiovaskuler.

Untuk Interpretasi hasil : Beat to beat variation dan heart rate saat  
berdiri memakai kriteria Ewing, tes valsava dengan kriteria Korner dkk  
dan tekanan darah saat berdiri dengan kriteria Borst dkk. (42)



Tabel 3 Interpretasi tes fungsi otonom kardiovaskuler (dikutip dari <sup>42)</sup>)

Tes fungsi otonom Kardiovaskuler	Hasil tes		
	Normal	Ragu-ragu	Abnormal
Beat to beat variation (Bernafas dalam 6x/menit) (denyut/menit) Ewing dkk 1980	> 15	11 – 14	< 10
Test Valsava (Ratio valsava) Korner dkk 1976	> 1,21	1,11 – 1,20	< 1,10
Heart Rate Saat berdiri denyut ke 30 dan ke 15 Ewing dkk 1980	> 1,04	1,01 – 1,03	< 1,00
Tekanan darah saat berdiri (penurunan tekanan darah sistolik/mmHg) Borst dkk 1982	< 10	11 – 29	≥ 30

### III.6.5. Hasil dari tes standard respon kardiovaskuler. <sup>(9)</sup> :

III.6.5.1. Neuropati otonom definit : apabila dijumpai 2 atau lebih tes reflek tersebut abnormal.

III.6.5.2. Neuropati otonom dini : apabila dijumpai salah tes satu dari tes tersebut abnormal.

III.6.5.3. Normal ( tidak dijumpai Neuropati otonomi ) jika tes hasil keempat tes normal.

III.6.6. Diabetes melitus : Penderita yang terdiagnosis sebagai diabetes melitus (gula darah puasa > 140 mg/dl dan atau 2 jam post prandial > 200 mg/dl) apabila belum dijumpai adanya retinopati diabetika masih termasuk dalam sampel penelitian.

III.6.7. Usia lanjut : Yang dimaksud usia lanjut dalam penelitian ini adalah penderita dengan usia diatas 60 tahun.

- III.6.8. Hipertensi : Yang dimaksud dengan hipertensi adalah apabila dijumpai tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih besar, tekanan darah diastolik 90 mmHg atau lebih besar, atau mendapat obat anti hipertensi.
- III.6.9. Uremia : Yang dimaksud uremia adalah adanya sindroma klinis akibat adanya gagal ginjal dan ditandai dengan naiknya nilai kreatinin/ureum.
- III.6.10. Porfiria : Yang dimaksud porfiria adalah penyakit gangguan sintesa heme yang ditandai dengan adanya nyeri perut, neuropati, gangguan mental, fotosensitifitas kulit.
- III.6.11. Sprue-Celiac : Yang dimaksud Sprue-Celiac penyakit yang ditandai dengan malabsorpsi, struktur usus yang abnormal dan intoleransi gluten dengan gejala penurunan berat badan, distensi abdomen, diare, steatore, fungsi absorpsi abnormal.

### **III.7. Cara Penelitian**

Semua penderita yang telah terdiagnosis sebagai sirosis hati dan memenuhi kriteria inklusi dilakukan seleksi untuk sampel penelitian. Dicatat riwayat penyakit, hasil pemeriksaan fisik, laboratorium dan hasil USG dan derajat beratnya sirosis hati. Apabila ada faktor yang termasuk dalam kriteria eksklusi masih dapat diperbaiki atau dihilangkan maka penderita masih dipakai sebagai sampel. Misalnya : obat-obatan disetop 3 hari sebelum pelaksanaan tes reflek kardiovaskuler. Jika faktor-faktor tersebut tak dapat dieleminir

kardiovaskuler sesuai prosedur yang ada, tidak diikuti sertakan dalam penelitian ini. Misalnya : dalam keadaan kesadaran menurun atau ensefalopati. Penderita yang memenuhi syarat akan diberikan rangsang/perubahan situasi terhadap sistem kardiovaskuler yaitu dengan 4 tes standard reflek kardiovaskuler sesuai dengan cara/teknik yang telah ditentukan. Dilakukan pengamatan dan pencatatan denyut jantung dan tekanan darah pada saat/setelah perlakuan tes reflek kardiovaskuler. Hasil dinilai sesuai dengan kriteria Ewing, Korner, Borst dkk apakah ada neuropati otonom atau tidak.

Analisa data dilakukan secara deskriptif dan analitik. Untuk mengetahui ada tidaknya tendensi kenaikan jumlah neuropati otonom kardiovaskuler dengan semakin beratnya derajat beratnya sirosis hati, akan dianalisa dengan tes Chi - Square.

#### **F. PERSONIL PENELITIAN**

Peneliti utama : dr. Agus Sunaryo

Pembimbing : dr. Hirlan, SpPD-KGEH

Konsultan : dr. Hirlan, SpPD-KGEH

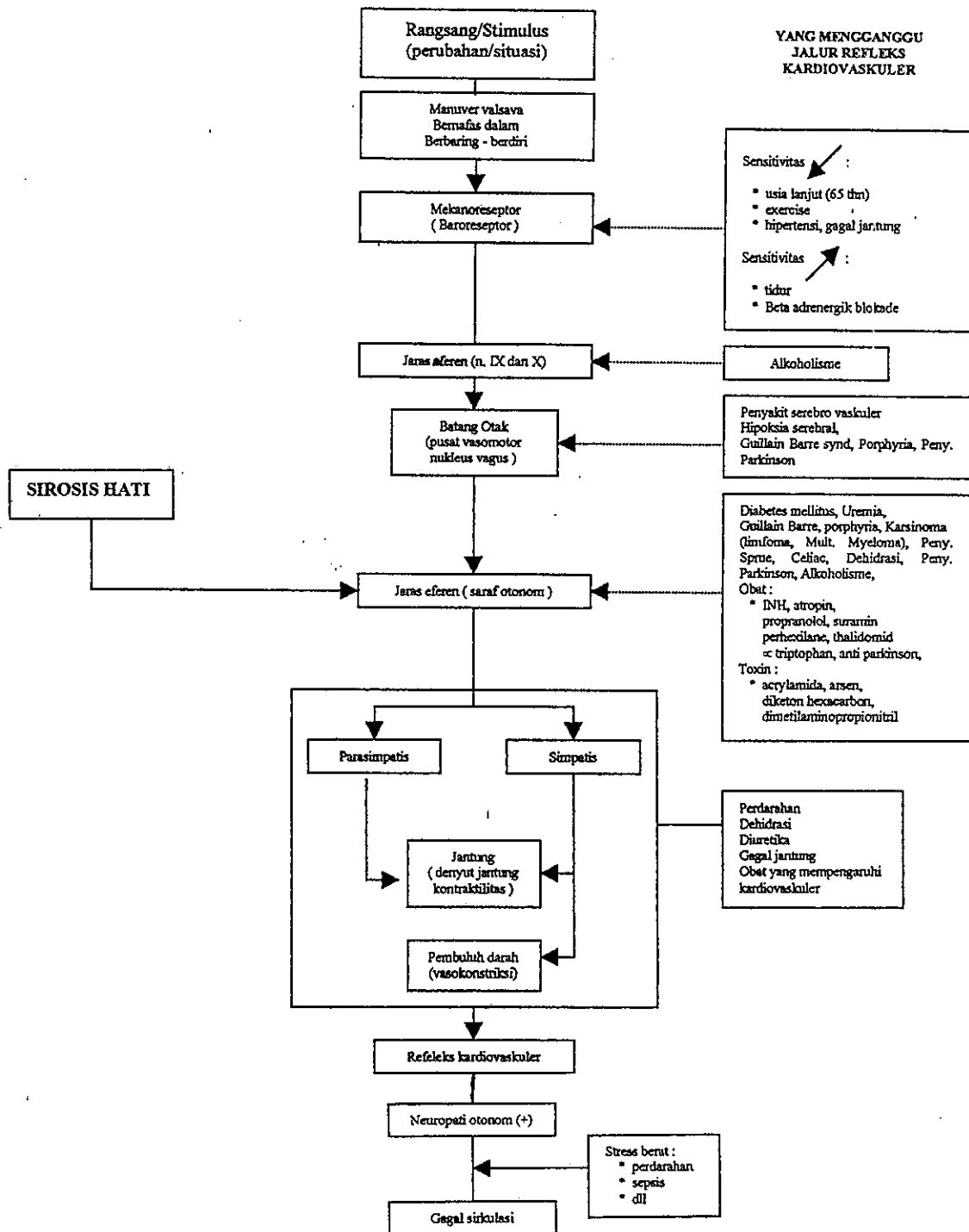
dr. Sugiri, SpPD, SpJP

#### **G. BIAYA PENELITIAN**

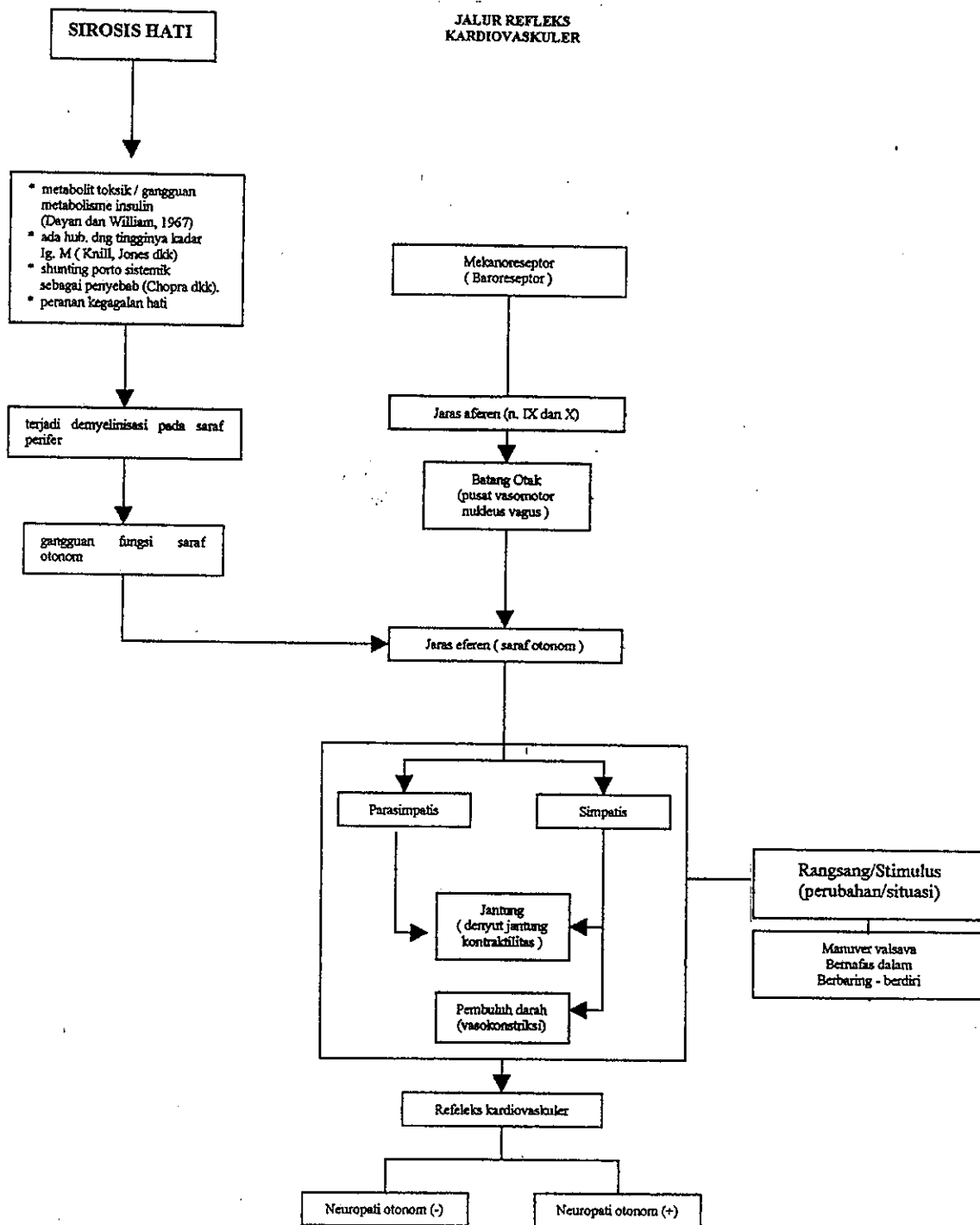
Biaya operasional dan pemeriksaan lainnya ditanggung peneliti.

# KERANGKA TEORI

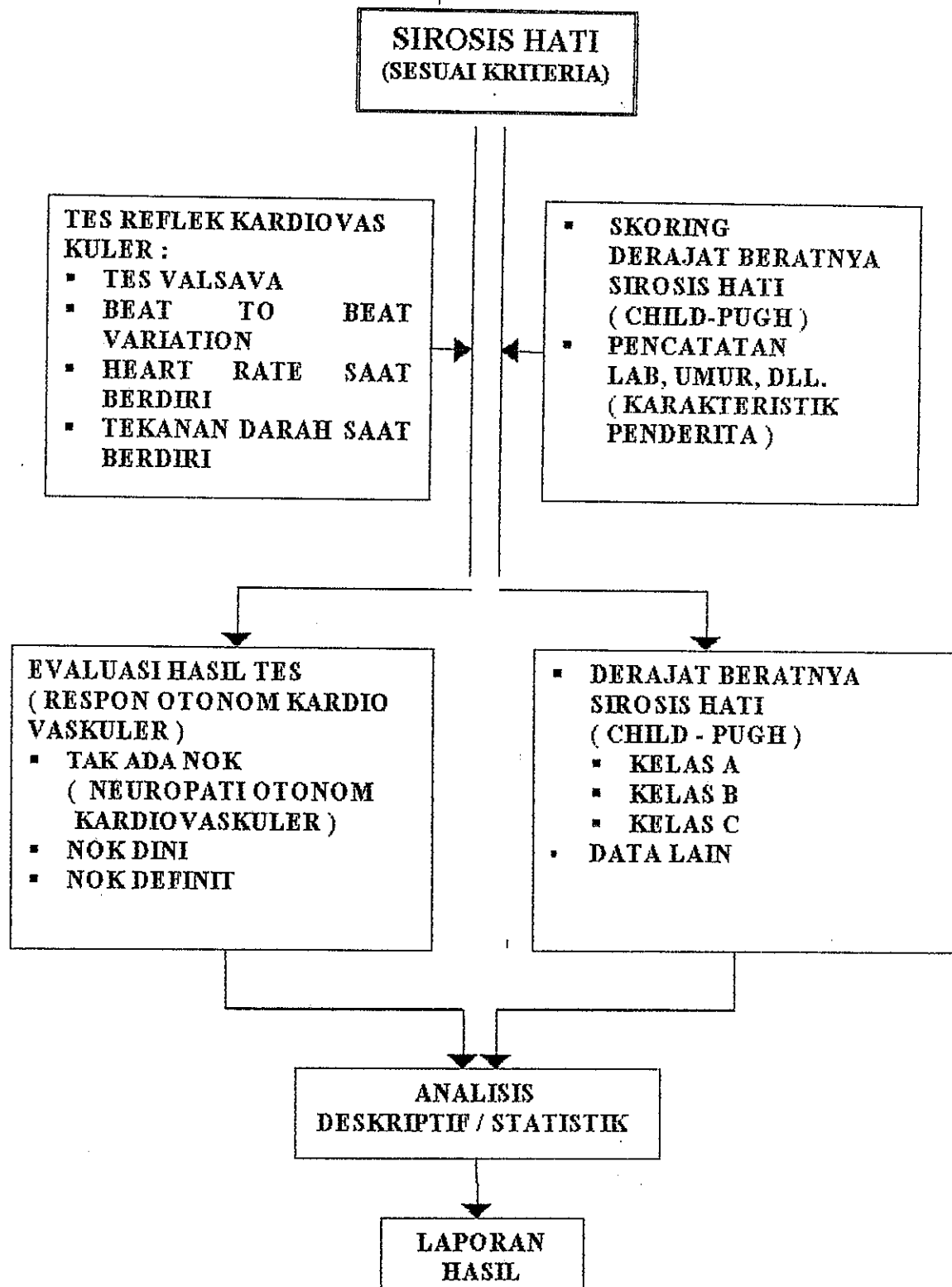
## JALUR REFLEKS KARDIOVASKULER



## KERANGKA KONSEP PENELITIAN



## BAGAN ALUR PENELITIAN



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Selama kurun waktu Januari 1999 sampai dengan bulan Maret 1999 telah dilakukan penelitian pada 39 penderita sirosis hati yang memenuhi kriteria penelitian. Seleksi ini diperoleh dari 156 orang penderita yang berobat di poliklinik penyakit dalam dan bangsal penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Terhadap semua penderita yang memenuhi kriteria penelitian telah dilakukan pemeriksaan / test reflek otonom kardiovaskuler yaitu : Beat to beat variation, test valsava, heart rate saat berdiri dan tekanan darah saat berdiri.

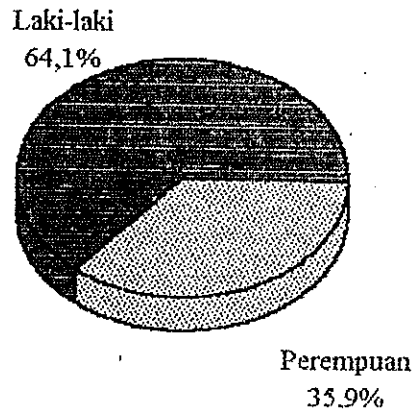
Dari 39 penderita yang diteliti didapatkan hasil sebagai berikut penderita laki – laki 25 orang (64 %) dan perempuan 14 orang (36%).

Beratnya sirosis hati dinilai dengan sistim skor Child – Pugh. Berdasarkan sistim skor tersebut didapatkan hasil sebagai berikut :

Kelas Child – Pugh A sebanyak 16 orang ( 41% ) terdiri dari 10 orang laki – laki dan 6 orang perempuan. Kelas Child – Pugh B sebanyak 15 orang ( 38,5% ) terdiri dari 11 orang laki – laki dan 4 orang perempuan. Kelas Child – Pugh C sebanyak 8 orang ( 20,5% ) terdiri dari 5 orang laki – laki dan 3 orang perempuan.

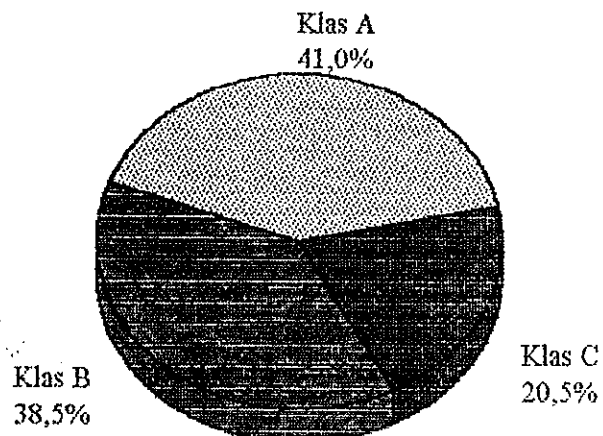
## Sampel Penelitian menurut jenis kelamin

Gambar 4 : Sampel penelitian menurut jenis kelamin.



## Sampel Penelitian menurut Kelas Child-Pugh

Gambar 5 : Sampel penelitian menurut Kelas Child – Pugh .



### IV.1. Tes Reflek Otonom Kardiovaskuler

Tes Reflek otonom kardiovaskuler dilakukan di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi bagi penderita yang rawat jalan di poliklinik dan di ruangan/bangsas RSUP Dr. Kariadi penyakit dalam bagi penderita yang rawat inap di RSUP Dr. Kariadi. Tes reflek otonom kardiovaskuler yang



dilakukan adalah Beat to beat variation, tes valsava, heart rate saat berdiri / tes ( 30:15 ) ratio dan tekanan darah saat berdiri.

Hasil pembacaan tes reflek otonom kardiovaskuler dinilai berdasarkan kriteria yang dipakai oleh Ewing dkk untuk beat to beat variation, dan heart rate saat berdiri, Korner dkk untuk tes valsava dan Borst dkk untuk tekanan darah saat berdiri.

Hasil tes reflek otonom kardiovaskuler pada 39 penderita sirosis hati sebagai berikut :

1. Respons terhadap tes valsava :

Normal pada 22 orang penderita (56,4%), ragu – ragu pada 30 penderita (70%) dan abnormal pada 9 penderita (23%). Bila hasil ragu –ragu dianggap normal, didapat : Normal pada 30 penderita (77%) dan abnormal pada 9 penderita (23%).

2. Respons terhadap tes beat to beat variation .

Normal pada 13 penderita (33,3%), ragu – ragu pada 3 penderita (7,7%) dan abnormal pada 23 penderita (59%).

Bila ragu – ragu dianggap Normal, maka didapat :

Normal pada 16 penderita (41%) dan abnormal pada 23 penderita (59%)

3. Respon terhadap tes (30:15) Ratio :

Normal pada 16 penderita (41%), ragu – ragu pada 7 penderita (18%) dan abnormal pada 16 penderita (41%).

Bila ragu – ragu dianggap normal didapat hasil sebagai berikut :

Normal pada 23 penderita (59%) dan abnormal pada 16 penderita (41%).

#### 4. Respon terhadap tes tekanan darah saat berdiri

Normal pada 24 penderita (87,7%) ragu – ragu pada 1 orang penderita (2,6%) dan abnormal pada 4 orang penderita (10,3%).

Bila ragu – ragu dianggap normal, didapatkan hasil sebagai berikut :

Normal pada 25 orang (89,7%) dan abnormal pada 4 orang penderita (10,3%)

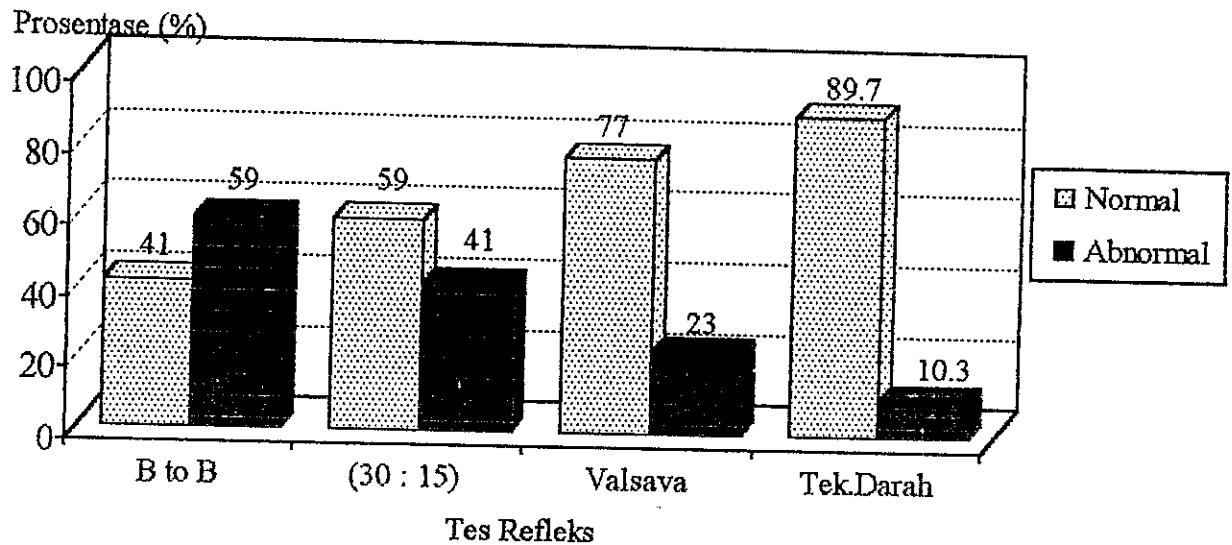
Tabel 4 : Hasil/Respons otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati terhadap 4 tes Reflek otonom kardiovaskuler yang dilakukan :

(NB hasil ragu – ragu dianggap normal ).Hasil tes/respons otonom kardiovaskuler	Tes reflek otonom kardiovaskuler yang dilakukan			
	Beat to beat variation (B to B)	(30 : 15) Ratio	Tes Valsava	Tekanan darah saat berdiri
Normal (ragu-ragu dianggap normal)	16 (41%)	23 (59%)	30 (77%)	35 (89,7)
Abnormal	23 (59%)	16 (41%)	9 (23%)	4 (10,3)
Jumlah	100%	100%	100%	100%

Dari tabel/hasil diatas, tampak bahwa dengan tes beat to beat variation dijumpai hasil abnormal yang terbanyak ( 59% dari penderita hasilnya abnormal ) diikuti dengan tes (30:15) Ratio, tes valsava dan terakhir tes tekanan darah saat berdiri. Pada Neuropati otonom kardiovaskuler (NOK) karena diabetes mellitus, tes beat to beat variation merupakan tes yang paling sensitife untuk menilai adanya NOK (Neuropati Otonom Kardiovaskuler ).<sup>(36)</sup>

Gambar 6 : Grafik Respons penderita sirosis hati terhadap 4 tes Reflek otonom kardiovaskuler.

### Respon Otonom Kardiovaskuler terhadap 4 tes reflek



Hal ini tampaknya sesuai dengan hasil beberapa penelitian yang terdahulu :

- ♦ Beat to beat variation merupakan tes yang paling sensitif, sederhana, akurat, reproduksibel dan spesifik untuk mengetahui defek denervasi parasimpatis terhadap jantung yang mula-mula terjadi.<sup>(11,34,36)</sup>
- ♦ Sedangkan Hendrickse MT dkk mendapatkan abnormalitas terbanyak hasil tes reflek kardiovaskuler didapatkan pada tes : Beat to beat variation dan tes valsava.<sup>(7)</sup>
- ♦ Beat to beat variation merupakan suatu tes reflek otonom kardiovaskuler yang sangat bergantung pada sistim parasimpatis.<sup>(20)</sup> Tes valsava merupakan suatu tes yang kompleks meliputi baroreseptor, fungsi

jantung, jalur simpatis dan para simpatis, respon vaskuler. Harus ada kelainan yang cukup lanjut agar hasil tes menjadi abnormal.<sup>(32)</sup>

Pada penderita dengan gejala klinis neuropati yang berat, valsava manuver akan abnormal dan terakhir apabila lebih berat lagi, postural hipotensi akan dapat terjadi.<sup>(36)</sup> Menurut Philip AL, postural hipotensi yang terjadi pada tes tekanan darah saat berdiri merupakan suatu tes yang besar variabilitasnya dan hasilnya akan abnormal apabila kerusakannya sudah lebih lanjut.<sup>(32)</sup>

- ♦ Schumer Mary MS mendapatkan tak ada perbedaan koefisien variasi yang bermakna antara tes valsava dan beat to beat variation.<sup>(36)</sup>
  - ♦ Katona, Peter G dan Felix JIH mendapatkan bahwa beat to beat variation merupakan suatu sinus respirasi aritmia yang diperantarai oleh nervus vagus. Sehingga dapat digunakan untuk pengukuran non invansif kwantitatif dari kontrol parasimpatis terhadap heart rate.<sup>(38)</sup>
- Postural hipotensi suatu hal yang jarang dijumpai, tetapi kalau ada kadang-kadang simptomatis.<sup>(34)</sup>

#### **IV.2. Kejadian Neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati.**

Diagnosis adanya Neuropati otonom kardiovaskuler dibuat berdasarkan hasil dari 4 tes reflek otonom kardiovaskuler yang dilakukan. Dikatakan sebagai NOK (Neuropati Otonom Kardiovaskuler) dini apabila dijumpai hasil satu tes yang abnormal dan dikatakan NOK definit apabila 2 (dua) atau lebih tes

hasilnya abnormal serta dikatakan normal (tak dijumpai NOK) apabila hasil ke 4 tes reflek tersebut adalah normal.<sup>(9)</sup>

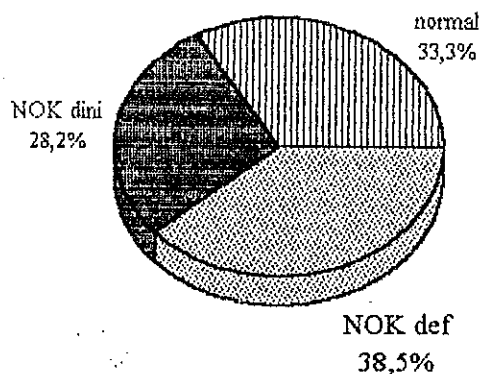
Hasil interpretasi dari ke 4 tes reflek kardiovaskuler :

Dari hasil pemeriksaan respons otonom kardiovaskuler didapatkan sebagai berikut :

- Tidak dijumpai NOK (disebut sebagai Normal) pada 13 penderita (33,3%).
- NOK dini pada 11 penderita (28,2%) dan
- NOK definit pada 15 penderita (38,5%).

Gambar 7 : Hasil interpretasi ke 4 tes reflek otonom kardiovaskuler pada 39 penderita sirosis hati.

#### **Respon reflek Otonom kardiovaskuler**



Peneliti lain mendapatkan hasil kejadian NOK yang tidak terlalu berbeda dengan penelitian di RS. Dr. Kariadi ini.

Fleckenstein JF dkk mendapatkan hasil sebagai berikut : dari 33 penderita, didapatkan kejadian NOK definit pada 12 penderita (36%) dan kejadian NOK dini pada 10 penderita (31%). Tetapi pada penelitian tersebut, Fleckenstein tidak mengeksklusi 7 penderita dari 33 sampel yang mengalami gangguan toleransi glukosa.<sup>⑨</sup>

Hendrickse, Thuluvath dan Triger melakukan penelitian pada 60 penderita dengan sebagian besar penderita tersebut (sebanyak 57 orang) tergolong dalam Kelas Child-Pugh A. Tes yang dilakukan sama dengan tes reflek otonom kardiovaskuler yang dilakukan di RS. Dr. Kariadi ini. Hasil yang didapat : kejadian NOK dini pada 16 penderita (26,6%) dan NOK definit pada 11 penderita (18,3%).<sup>⑩</sup>

Hendrickse melakukan penelitian pada hari yang sama, temperatur ruang yang sama dan penderita dalam keadaan puasa.<sup>⑪</sup>

Tabel 5 : Kejadian NOK pada beberapa penelitian

Penelitian	Jumlah Sampel (orang)	Kejadian NOK		
		NOK dini	NOK definit	Tak ada NOK (normal)
Penelitian ini (RS. Dr. Kariadi)	39	28,2%	38,5%	33,3%
Fleckenstein dkk	33	30,3%	36,4%	33,3%
Hendrickse dkk	60	26,7%	18,4%	54,9%

#### IV.3. Kejadian NOK pada penderita sirosis hati berdasarkan jenis kelamin (laki-laki dan perempuan).

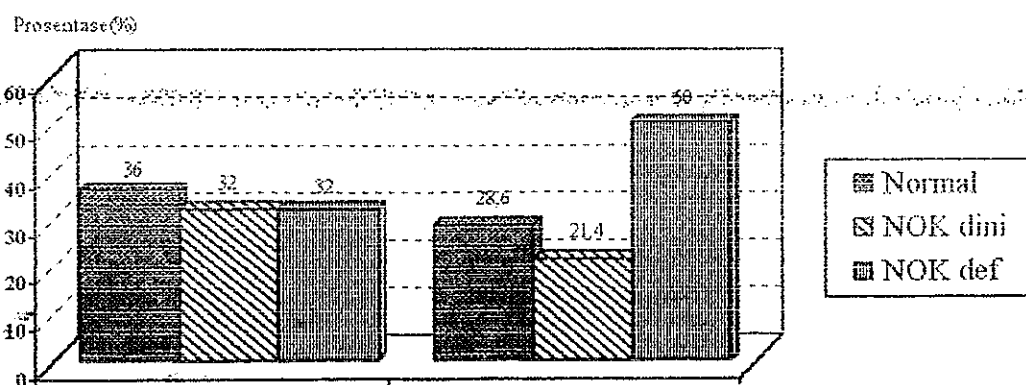
Dari 39 penderita, kejadian NOK dini pada laki-laki sebanyak 8 orang (32%), pada perempuan 3 orang (21,4%). NOK definit dijumpai pada 8 orang penderita laki-laki dan 7 orang penderita perempuan (50%).

Tabel 6 : Kejadian NOK dini dan definit pada kelompok penderita laki-laki dan perempuan.

Jenis Kelamin	Kejadian NOK			Jumlah
	Normal (tak ada NOK)	NOK dini	NOK definit	
Laki-laki	9 (36%)	8 (32%)	8 (32%)	25 (100%)
Perempuan	4 (28,6%)	3 (21,4%)	7 (50%)	14 (100%)

Walaupun pada grafik tersebut menunjukkan kejadian Neuropati otonom definit pada kelompok perempuan tampak lebih tinggi, namun secara keseluruhan menurut uji  $\chi^2$  tidak ada hubungan antara jenis kelamin dan kejadian neuropati otonom kardiovaskuler ( $p > 0,05$ ).

Gambar 8 : Kejadian Neuropati otonom kardiovaskuler pada kelompok penderita laki-laki - perempuan.



#### IV.3. Kejadian NOK pada penderita sirosis hati berdasarkan jenis kelamin (laki-laki dan perempuan).

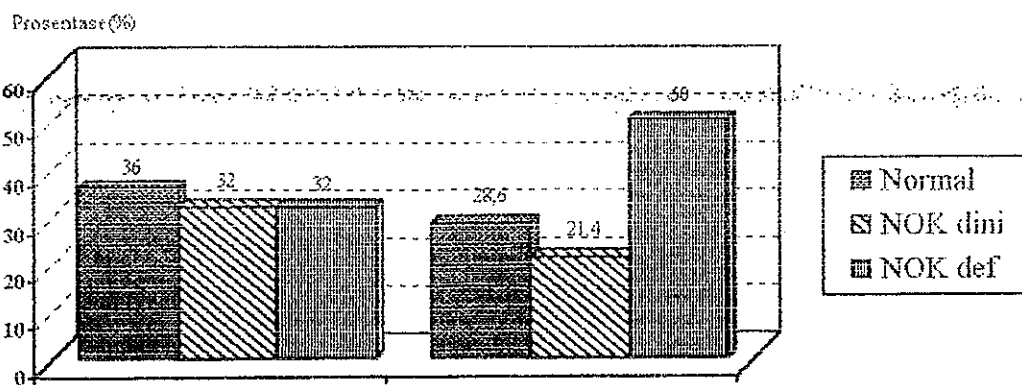
Dari 39 penderita, kejadian NOK dini pada laki-laki sebanyak 8 orang (32%), pada perempuan 3 orang (21,4%). NOK definit dijumpai pada 8 orang penderita laki-laki dan 7 orang penderita perempuan (50%).

Tabel 6 : Kejadian NOK dini dan definit pada kelompok penderita laki-laki dan perempuan.

Jenis Kelamin	Kejadian NOK			Jumlah
	Normal (tak ada NOK)	NOK dini	NOK definit	
Laki-laki	9 (36%)	8 (32%)	8 (32%)	25 (100%)
Perempuan	4 (28,6%)	3 (21,4%)	7 (50%)	14 (100%)

Walaupun pada grafik tersebut menunjukkan kejadian Neuropati otonom definit pada kelompok perempuan tampak lebih tinggi, namun secara keseluruhan menurut uji  $\chi^2$  tidak ada hubungan antara jenis kelamin dan kejadian neuropati otonom kardiovaskuler ( $p > 0,05$ ).

Gambar 8 : Kejadian Neuropati otonom kardiovaskuler pada kelompok penderita laki-laki - perempuan.





#### IV.4. Kejadian Neuropati otonom kardiovaskuler berdasarkan kelompok umur.

Tabel 7 : Distribusi kejadian NOK berdasarkan kelompok umur penderita sirosis hati.

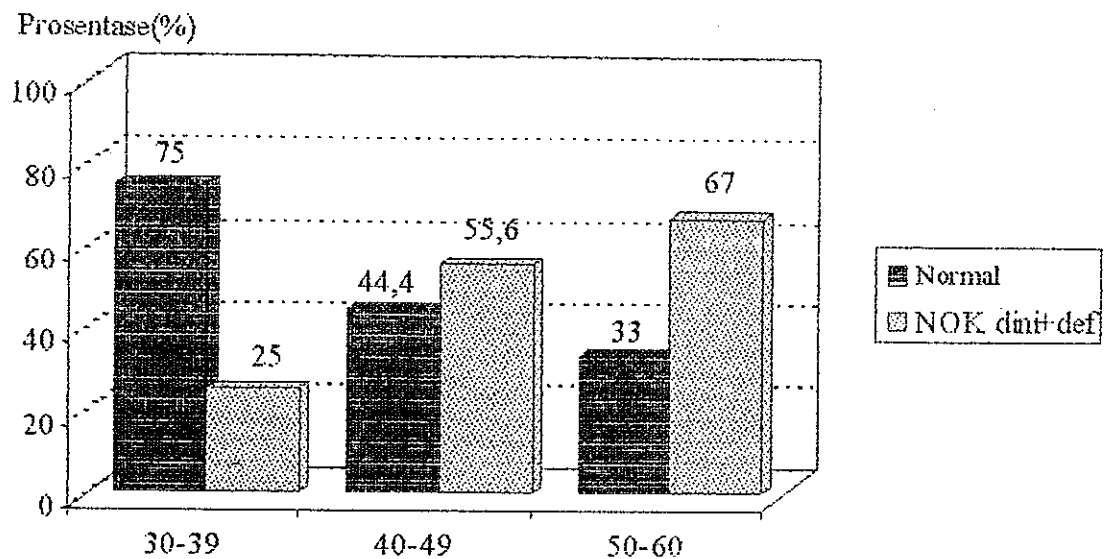
Kelompok umur (tahun)	Kejadian NOK		Jumlah
	Tak ada NOK (Normal)	NOK definit & NOK dini	
30 – 39	3 (75%)	1 (25%)	100%
40 – 49	4 (44,4%)	5 (55,6%)	100%
50 – 60	6 (33%)	20 (67%)	100%

Tampak kejadian neuropati otonom kardiovaskuler pada kelompok umur yang semakin tua semakin besar persentasenya, dari 25% pada kelompok umur 30 – 39 tahun meningkat menjadi 55,6% pada kelompok umur 40 – 49 tahun dan kemudian menjadi 67% pada kelompok umur 50 – 60 tahun.

Baroreseptor sebagai komponen reflek otonom kardiovaskuler sangat penting peranan dalam menentukan abnormal atau tidaknya suatu tes reflek otonom. Pada usia lanjut sensitifitas baroreseptor akan berkurang.<sup>(27)</sup> Selain itu semua aspek fungsi otonom akan menurun sesuai dengan meningkatnya umur.<sup>(23)</sup> Dengan demikian pemeriksaan heart rate / reflek otonom dibatasi oleh umur penderita.

Dalam penelitian ini kami membatasi usia penderita sampai 60 tahun.

Gambar 9 : Kejadian NOK berdasarkan kelompok umur :



Pada grafik diatas ini, kejadian NOK dini dan definit tampak adanya kecenderungan yang semakin meningkat sejalan dengan bertambahnya usia penderita. Menurut uji  $\chi^2$  menunjukkan adanya hubungan secara statistik yang bermakna antara kejadian NOK dini - definit dan usia penderita ( $p = 0,031$  ).

Hendrickse, Thuluvath dan Triger juga mendapatkan secara signifikan bahwa kejadian Neuropati otonom cenderung terjadi pada usia yang lebih tua<sup>(7)</sup>.

#### IV.5 Kejadian Neuropati otonom kardiovaskuler pada kelompok kadar albumin darah.

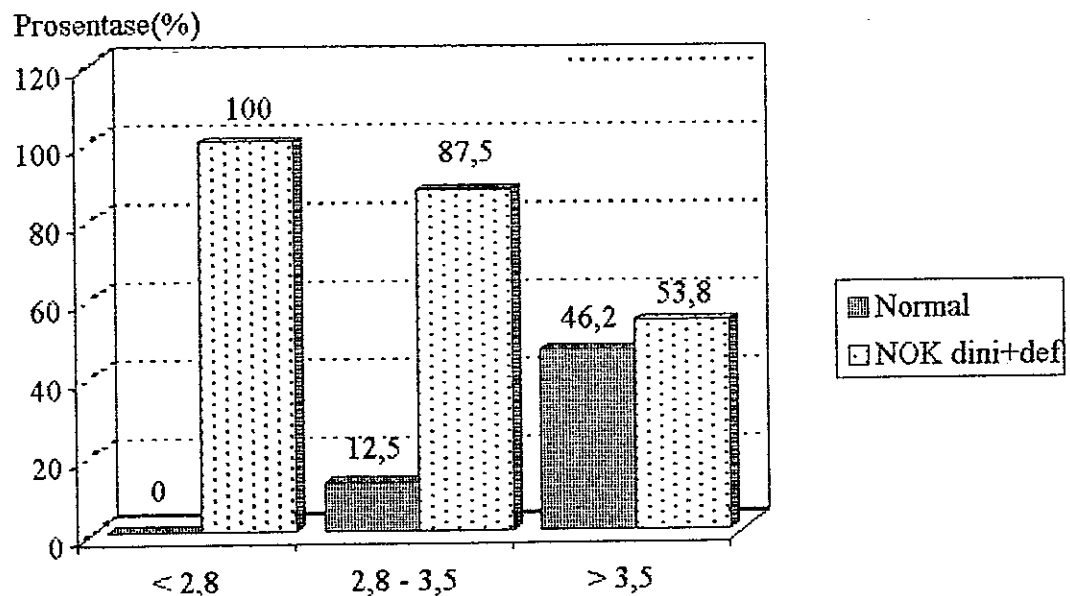
Kadar albumin dikelompokkan sesuai dengan pengelompokkan kadar albumin pada skor Child Pugh.

Tabel 8 : Kejadian NOK pada kelompok kadar albumin.

Kadar albumin g/dl	Kejadian NOK	
	Tak ada NOK (Normal)	NOK (dini + definit)
< 2,8	–	5 (100%)
2,8 – 3,5	1 (12,5%)	7 (87,5%)
> 3,5	12 (46,2%)	14 (53,8%)

Gambar 10 : Kejadian NOK pada kelompok kadar albumin

Tampak ada kecenderungan peningkatan kejadian NOK pada penderita dengan kadar albumin yang lebih rendah. Menurut uji  $\chi^2$  menunjukkan adanya hubungan secara statistik bermakna antara kejadian NOK dini - definit dan kadar albumin ( $p = 0,044$ ). Hendrickse, Thuluvath dan Triger dalam penelitiannya mendapatkan secara signifikan bahwa penderita dengan Neuropati otonom (Vagal Neuropati) cenderung mempunyai kadar yang rendah.<sup>9</sup>



#### IV.6. Kejadian Neuropati otonom kardiovaskuler pada penderita sirosis hati pada kelompok kelas sirosis hati.

Penderita sirosis hati dikelompokkan kedalam 3 kelas berdasarkan kriteria Child-Pugh (Kelas A, Kelas B dan Kelas C).

Di dapatkan hasil sebagai berikut :

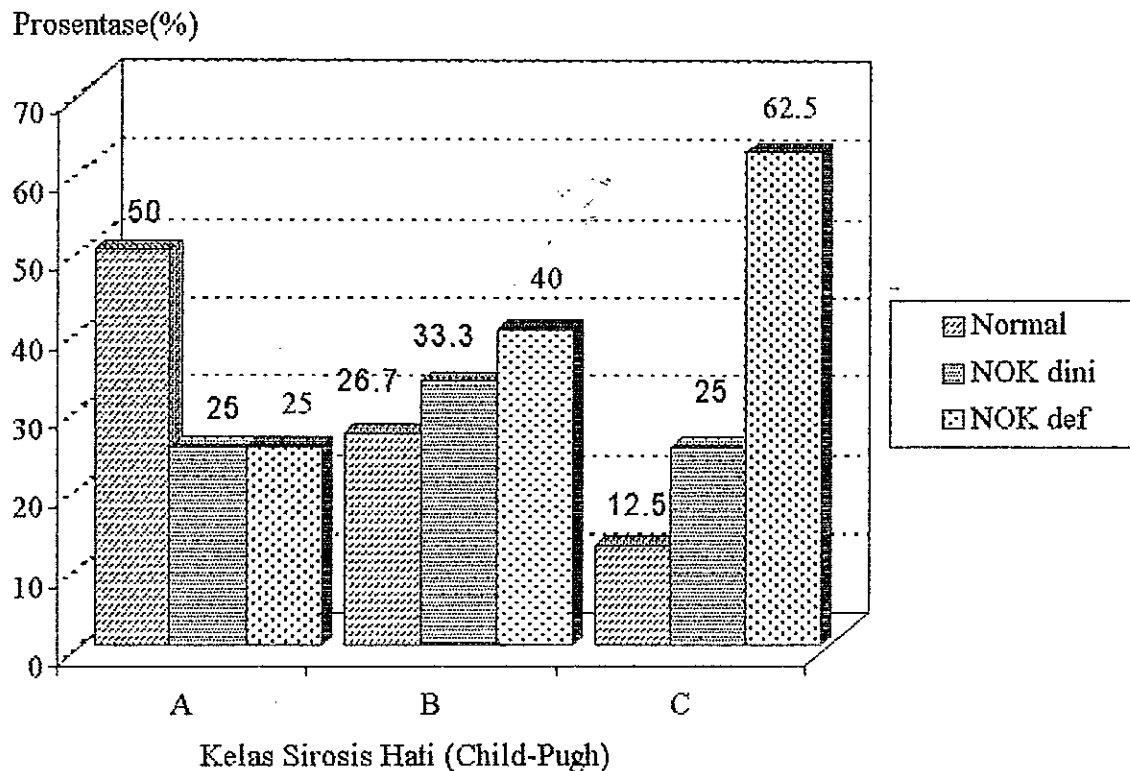
Pada Kelas A didapatkan hasil : Normal (tak ada NOK) pada 8 penderita, NOK dini pada 4 penderita dan NOK definit 4 penderita.

Pada Kelas B : Normal 4 penderita, NOK dini 5 penderita dan NOK definit 2 penderita pada Kelas C : Normal 1 penderita, NOK dini 2 penderita dan NOK definit 5 penderita.

Tabel 9 : Kejadian NOK pada kelompok Kelas Sirosis hati berdasarkan kriteria Child-Pugh.

Kelas sirosis hati	Kejadian NOK			Jumlah
	Normal (tak ada NOK)	NOK dini	NOK definit	
Kelas A	8 (50%)	4 (25%)	4 (25%)	100%
Kelas B	4 (26,7%)	5 (33,3%)	6 (40%)	100%
Kelas C	1 (12,5%)	2 (25%)	5 (62,5%)	100%

Gambar 11 : Kejadian NOK pada kelompok Kelas sirosis hati berdasarkan kriteria Child-Pugh.



Tampak adanya kecenderungan peningkatan kejadian NOK dengan semakin beratnya sirosis hati. Kejadian NOK definit semakin tinggi persentasenya dengan semakin beratnya sirosis hati. Sebaliknya penderita yang Normal (tak ada NOK) semakin rendah persentasenya dengan semakin beratnya derajat sirosis hati.

NOK dini mula-mula naik persentasenya pada kelompok Kelas B tetapi kemudian menurun pada Kelas C. Hal ini dapat disebabkan karena sebagian penderita yang mulanya NOK dini berubah menjadi NOK definit.

Menurut uji  $\chi^2$  menunjukkan adanya hubungan antara beratnya sirosis hati dan beratnya NOK ( $p = 0,024$ ).

Peneliti Fleckenstein dkk menemukan adanya kejadian NOK pada penderita penyakit hati yang lanjut merupakan indikator prognosa yang buruk. Berat serta angka kejadian disfungsi otonom berhubungan erat dengan beratnya penyakit hati.<sup>9)</sup>

#### **IV.7. Keterbatasan penelitian.**

- Jumlah sampel yang terbatas dengan adanya keterbatasan waktu tenaga dan biaya.
- Proporsi jumlah sampel masing-masing kelompok, sirosis hati, kelompok umur maupun kelompok kadar albumin kurang seimbang hal tersebut disebabkan oleh kriteria inklusi dan eksklusi yang ada dan sedikitnya jumlah sampel.
- Penderita sirosis hati yang dalam keadaan kesadaran menurun (ensefalopati) dan dengan asites yang besar (tegang) atau dalam keadaan lemah tidak terjangkau dalam penelitian ini.
- Pengaruh emosi pada waktu pelaksanaan tes reflek yang dapat mempengaruhi hasil tes reflek kardiovaskuler tidak dapat dinetralisir.

## BAB V

### KE Simpulan dan Saran

Telah dilakukan penelitian terhadap 39 penderita sirosis hati, terdiri dari 25 penderita laki-laki dan 14 penderita perempuan. Berdasarkan kriteria Child-Pugh didapatkan Kelas A sebanyak 16 penderita (41%), Kelas B 15 penderita (38,5%) dan Kelas C 8 penderita (20,5%).

Kejadian NOK (Neuropati otonom kardiovaskuler) pada sirosis hati didapatkan. Kejadian NOK dini 28,2%, NOK definit 38,5%. Pada penerapan dengan kriteria Child-Pugh didapatkan hasil : Pada Kelas A kejadian NOK dini 25%, NOK definit 25%. Pada Kelas B kejadian NOK dini 33,3% dan NOK definit 40%. Pada Kelas C kejadian NOK dini 25%, NOK definit 62,5%, menurut uji  $\chi^2$  menunjukkan adanya hubungan antara beratnya sirosis hati dan beratnya NOK ( $p = 0,024$ ).

Terdapat kecenderungan kejadian NOK sejalan dengan bertambahnya usia penderita dan menurut uji  $\chi^2$  menunjukkan adanya hubungan secara statistik bermakna antara kejadian NOK dini - definit dan usia penderita ( $p = 0,031$ ).

Terdapat kecenderungan peningkatan kejadian NOK sejalan dengan penurunan kadar albumin dan menurut uji  $\chi^2$  menunjukkan adanya hubungan secara statistik bermakna antara kejadian NOK dini - definit dan kadar albumin ( $p = 0,044$ ).

#### SARAN :

- Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan proporsional untuk mendapatkan hasil yang dapat menggambarkan kondisi populasinya.

- Karena cukup tingginya kejadian NOK pada sirosis hati, hal ini perlu diperhatikan terutama pada penderita sirosis hati dengan rencana pembedahan/stress anestesia mengingat NOK merupakan salah satu penyebab meningkatnya angka kematian pada penderita sirosis hati.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system, 9 th Ed. Black Well Scientific Publication. London, 1993 : 132 – 178, 357 – 369.
2. Noer Sjaifoellah HM. Sirosis hati. Dalam : Sulaiman Ali H (Eds). Gastroenterologi hepatologi. Info medika. Jakarta, 1990 : 315 – 327.
3. Jaffe DL, Ching RT, Friedman LS. Management of portal hypertension and its complications. In : Martin P, Friedman LS. Eds. Management of chronic liver disease. The medical clinics of north america. WB Saunders Co. Philadelphia 1996 : 1021 – 1034.
4. Soemanto PM. Sirosis hati. Hepatitis pencegahan pengobatan dan aspek lanjut. Badan penerbit Universitas Diponegoro, 1991 : 59 – 72.
5. Desmet Valeer J, Gerber Michael, Hoofnagle Jay H, Manns Michael, Scheur Peter J. Clasification of chronic hepatitis. Diagnosis grading and staging. Hepatology, 1991 June : 1513 – 1519.
6. Sujono Hadi. Gastroenterologi. Penerbit alumni. Bandung, 1991 : 494 – 529.
7. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Trigger DR. Natural history of autonomic neuropathy and liver disease. The lancet, 1992 ; 339 : 1462 – 1464.
8. Dayan A, William Roger. Demyelinating peripheral neuropathy and liver disease. The lancet, 1967 ; 15 : 133 – 134.
9. Fleckenstein JF, Frank SM, Thuluvath PJ. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patiens with advance liver disease. Hepatology, 1996 ; 23 (3) : 471 – 1831.

10. Asbury Arthur K. Hepatic neuropathy. In : Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge Richard. Peripheral neuropathy, 2 nd. Ed. Philadelphia, WB Saunders company, 1984 : 1826 – 1831.
11. Page Mcb, Watkins PJ, Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. Lancet, 1978 ; 7 : 14 – 16.
12. Asbury Arthur K, Bird Shawn J. Disorders of pheripheral nerve. In : Asbury Arthur K, Mc Khann Guy Mortalitas, Mc Donald W Ian. Disease of the nervous system. Clinical neurobiology. Vol I. 2 nd ED. Philadelphia, WB Saunders company, 1992 : 252 – 269.
13. Thomas PK. Animal models of metabolic neuropathies. In : Dick Peter James et al. Peripheral neuropathy. Vol I. Philadelphia, WB Saunders company, 1984 : 691 – 703.
14. Mathias CJ. Autonomic disorders and their recognition. The new england journal of medicine, 1997 ; 336 (10) : 721 – 724.
15. Goldstein DS, Halmes C, Cannon RO etal. Symphatetic cardioneuropathy in dysautonomias. The new england journal of medicine, 1997 ; 696 – 702.
16. Barzilay J, Warran JH, Rand LI etal. Risk for cardiovascular autonomic neuropathy is associated with the HLA DR ¾ in type I Diabetes mellitus. Annals of Internal medicine, 1992.; 116 (7) : 544 – 549.
17. Wibowo S. neuropati otonom. Dalam simposium penyakit neuromuskuler dan muskuloskeletal. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1993 : 41 – 45.
18. Dalhar M, Hari P, Achdiat A. Teknik pemeriksaan neuropathy saraf otonom. Dalam : Pertemuan nasional dwi warsa III perdossi. Surakarta, 1994 : 1 – 18.
19. Schaumburg HH, Berger AR, Thomas PK. Disorder of peripheral nerves. 2nd Ed. Singapore, Davis co, 1992 : 91 –

20. McLeod, James G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disorders. *Current opinion in neurology and neurosurgery*, 1992 ; 5 : 476 – 481.
21. Johnson Ralph H. Autonomic involvement in systemic disease. *Current opinion in neurology and neurosurgery*, 1992 ; 5 : 468 – 475.
22. Guberman Alan. An introduction to clinical neurology. Pathophysiology diagnosis and treatment. Little brown and company. Boston, 1994 : 237 – 256.
23. Appenzeller Otto. Aging and the autonomic nervous system. *Current opinion in neurology and neurosurgery*, 1992 ; 5 : 464 – 467.
24. Henriksen, Jens H. Systemic haemodynamic alteration in hepatic cirrhosis, *European journal of gastroenterology and hepatology*, 1991 ; 3 (10) : 705 – 712.
25. Lunzer M, Newman SP, Sherlock S. Skeletal muscle blood flow and neurovascular reactivity in liver disease, *gut*, 1973 ; 14 : 354 – 359.
26. Faerman Isaac, Faccio Enrique, Milei Jose, Nune Rudolfo et al. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients. Histologic evidence of their relationship. *Diabetes*, 1977 ; 14 : 354 – 359.
27. Johnson Ralph, Lambie David G, Spalding John MK. Neurocardiology. The interrelationships between dysfunction in the nervous and cardiovascular system. WB Saunders. London, 1984 ; 3 – 58.
28. Fagius J. Autonomic control of cardiovascular function. *Current opinion in neurology and neurosurgery*, 1990 ; 3 : 501 – 505.
29. Nutt DJ Behaviour autonomic function and the brain. *Current opinion in neurology and neurosurgery*, 1990 ; 3 : 507 – 511.

30. Lunzer Michael R, Manghani Kishu K, Newman Stephen P, Sherlock Sheila PV, Bernard Albert G, Ginsburg Jean. Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. *lancet*, 1975 August : 382 – 385.
31. Appenzeller O. Peripheral nerve disease and dysautonomia, *Current Opinion in neurology and neurosurgery*, 1990 ; 3 : 494 – 500.
32. Pfeifer Michael A, Schumer Mary P. Cardiovascular autonomic neuropathy. Where have been and where are we going. *Diabetes care*, 1994 ; 17 (12) : 1545 – 1546.
33. Hartwig Mary S, Cardoso Sergio S, Hatha Way Donna K, Geber A. Reliability and validity of cardiovascular and vasomotor autonomic function test. *Diabetes care*, 1994 ; 17 (12) : 1433 – 1440.
34. Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy. *The new england journal of medicine*, 1990 ; 322 (15) : 1078 – 1079).
35. Low Philip A. Evaluation of autonomic function. *Current opinion in neurology and neurosurgery*, 1992 ; 5 : 461 – 463.
36. Schumer Mary, Grain Goldie Miller, Pfeifer Michael A et al. Diabetic autonomic neuropathy part II. *The american journal of medicine*, 1988 ; 85 (5A) : 144 – 146).
37. Mostyn LRH, Watkin PJ. Total cardiac denervation in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 1976 ; 25 (9) : 748 – 751.
38. Katona Peter G, Jih Felix. Respiratory sinus arrhythmia. Non invasive measure of parasympathetic cardiac control. *Journal of applied physiology*, 1975 ; 39 (5) : 801 – 805.
39. Yogiarto M. Sinkope Vasovagal. *Penatalaksanaan dan pengobatan. Pharos bulletin*, 1996 ; 2 : 3 – 10.

40. Goldstraw. My approach to orthostatic hypotension in the elderly. Medical progress,  
1991 october : 17 - 24.
41. Dobson AJ. Calculating Sample Size. Transaction of the menzies foundation, 1984 ; 7  
: 75 - 79.
42. Watson RDS, Waldron S. Heart disease and diabetes mellitus In : Taylor KG, ed.  
Diabetes and Heart. Castle House Publications Ltd. London, 1987 : 19 - 41.